
ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

VIBRIO METCHNIKOVI
LOCALISATION INTESTINALE,

PAR M. N. GAMALÉIA.

Nous avons déjà montré¹ que la virulence exaltée du *vibrio Metchnikovi* est due à la toxine qui l'accompagne. Cette toxine spécifique, formée dans l'organisme contaminé ou retirée d'une culture stérilisée, et ajoutée au microbe infectant (*infection toxique*), produit une *généralisation* de ce microbe chez les lapins. Cette généralisation se traduit par trois ordres de phénomènes :

a. — La réaction locale au point d'inoculation, qui, avec le virus peu virulent (ou sans toxine), consiste en une immigration plus ou moins abondante de leucocytes polynucléaires, disparaît en faisant place à un œdème gélatineux plus ou moins sanguinolent, avec beaucoup de vibrions et sans cellules blanches ;

b. — La réaction fébrile qui se traduit par l'élévation de la température, l'hypérémie de la rate et l'absence de vibrions dans le sang, est remplacée par l'intoxication septicémique : abaissement progressif de la température, absence de gonflement splénique, envahissement du sang par les vibrions ;

c. — La lésion spécifique dans l'intestin se modifie aussi : tandis que les vibrions peu virulents ne produisent qu'une très

1. Ces *Annales*, n° 11 ; voir aussi la note à la fin de cet article.

faible hypérémie de l'intestin, ou bien y provoquent un épanchement liquide, contenant beaucoup de leucocytes émigrés, l'infection toxique donne lieu à une hypérémie très prononcée de l'intestin grêle, avec un liquide abondant qui contient des flocons d'épithélium et des vibrios.

Ajoutons que les mêmes phénomènes se retrouvent aussi chez d'autres animaux, en raison de leur sensibilité au virus, et que les phénomènes inverses se produisent chez les animaux vaccinés : la réaction locale réapparaît avec l'immigration cellulaire, la rate s'hypérémie, et la température monte ; dans la diarrhée intestinale on retrouve les leucocytes¹.

Par conséquent, c'est à la présence de la toxine qu'il faut attribuer la disparition des réactions locale et fébrile, ainsi que l'apparition des vibrios dans le tube digestif.

Or, nous nous proposons d'étudier le mécanisme de cette action généralisatrice de la toxine, celui par lequel la toxine supprime la résistance des animaux et porte les vibrios dans l'intestin.

Nous commencerons par ce dernier symptôme, par la localisation intestinale.

II

En abordant l'étude de la gastro-entérite des poules, nous avions recherché si cette maladie naturelle, si semblable au choléra humain, nous permettrait d'apporter de nouvelles preuves en faveur de la pathogénie du choléra, établie par M. R. Koch. Sa doctrine admise presque universellement veut que le vibron indien pénètre par la voie stomacale dans l'intestin, où se trouvent des conditions très favorables à son développement, et que la mort dans le choléra soit produite par l'absorption des substances toxiques, formées si abondamment dans la masse énorme du contenu intestinal diarrhéique.

Il est vrai que l'expérimentation donne des résultats défavorables à cette doctrine, puisque, comme M. R. Koch l'a montré le premier, les bacilles-virgules traversent le tube digestif normal

1. Voir les expériences, qui sont résumées ici, dans les *Annales* nos 9, 10, 1888, et 10, 11 de cette année.

du cobaye, sans pouvoir s'y développer et donner la maladie¹.

Pour réussir à la reproduire, il est nécessaire de surajouter à l'infection une lésion quelconque du canal intestinal², et de se mettre ainsi dans des conditions où la spécificité des vibrions cholériques disparaît, puisque des bactéries banales provoquent dans ces mêmes conditions des accidents semblables³.

Mais on expliquait ces difficultés expérimentales par le fait que le choléra est l'apanage exclusif de l'homme, sur lequel on ne pouvait expérimenter. Par conséquent, il devenait très intéressant d'étudier cette question de localisation intestinale sur une affection cholériforme propre aux animaux, comme celle que j'avais découverte.

Je me suis donc posé pour cette maladie des poules, les deux questions suivantes :

1^o Où est le foyer morbide dans lequel se localisent les vibrions pour produire l'intoxication mortelle ?

2^o Comment se fait cette localisation morbigène des vibrions ?

III

J'ai exposé antérieurement⁴ les ressemblances du choléra humain avec la maladie des poules, causée par le *vibrio Metchnikovi*: les vibrions, microbes pathogènes, se trouvant seule-

4. Deuxième conférence sur le choléra. En introduisant les vibrions après la neutralisation du suc gastrique, M. Koch a constaté que les cobayes restaient bien portants, et en tuant ces animaux, il a trouvé des vibrions vivants dans leur intestin.

2. Ligature du cholédoque d'après MM. Nicati et Rietsch; forte dose de teinture d'opium et carbonate de soude d'après M. Koch; ingestion ou injection d'alcool d'après M. Doyen, etc.

3. C'est aussi M. Koch qui a montré que les vibrions de Finkler et Prior, de Denecke et de Miller, peuvent tuer les cobayes par sa méthode. MM. Finkler et Prior prouvaient ensuite que les différences trouvées par M. Koch dans l'action de leur microbe et du sien, étaient insignifiantes (*Forschungen über Cholerabakterien*, 1887). M. Bouchard (*Leçons sur les auto-intoxications*, 1887) a démontré aussi que les bactéries banales produisent, dans les conditions données par la méthode de Koch, les mêmes effets que les vibrions cholériques.

Du reste, M. Koch lui-même, en prouvant que les cobayes qui avaient survécu à une première infection, étaient tués par une infection postérieure, a bien montré que dans ses expériences les vibrions n'exerçaient aucune action spécifique, puisqu'il savait que les malades guéris du choléra acquéraient une immunité relative.

4 Ces *Annales*, n° 9, 1888.

ment dans le canal digestif, tandis que le sang et les organes intérieurs sont sans microbes, stériles et non infectieux. C'était évidemment, comme le choléra, une maladie exclusivement localisée dans l'intestin et produisant la mort par l'absorption d'une substance toxique. La seule différence entre les deux maladies était que, loin de constituer une culture pure de vibrios, comme les auteurs l'indiquent pour le choléra asiatique, l'intestin des poules contenait aussi des bactéries bancales.

Mais, avec les poulets, on observe déjà la pénétration des vibrios dans l'intérieur de l'organisme.

EXPÉRIENCE I. — 25 juillet 1888. Un poulet, mort ce matin, est apporté du marché. La rate est petite. L'intestin est rempli d'un liquide puro-sanguinolent, le jabot est distendu par le liquide.

A l'examen microscopique, on trouve des vibrios dans le jabot, l'intestin et la rate. Partout ces vibrios sont mêlés à d'autres bactéries. On ne voit pas de microbes dans le sang du cœur. 2^{ee} d'une émulsion faite avec le contenu intestinal et 4^{ee} de celle du sang du cœur sont inoculés séparément dans les muscles de 2 pigeons. Le pigeon, inoculé avec la première, meurt dans la journée. On ne trouve pas de microbes dans son sang.

Le pigeon inoculé avec le sang succombe le lendemain. Beaucoup de vibrios dans son sang du cœur, qui a servi aux passages suivants.

Il y avait donc des vibrios dans le sang du poulet, mais en quantité minime, puisqu'ils n'ont été décelés que par la méthode expérimentale de l'inoculation.

Vu cette localisation intestinale des vibrios, il fallait évidemment rechercher s'ils trouvent vraiment un terrain favorable de culture dans le contenu intestinal. Nous avons réussi à infecter les jeunes poulets par l'ingestion des vibrios.

EXPÉRIENCE II. — 27 juillet. Le sang d'un pigeon de passage est donné à boire à un petit poulet, qui succombe le 30. L'intestin est rempli d'un liquide jaune contenant des flocons d'épithéliums et des vibrios. Ceux-ci se trouvent aussi dans le sang du cœur.

Mais les poulets plus grands, les poules et les pigeons ne sont nullement incommodés, et n'acquièrent même pas l'immunité par ce mode d'infection.

Comme le contenu du jabot a une réaction faiblement alcaline, il est clair que ce n'est pas l'acidité qui empêche les vibrios d'infecter les oiseaux adultes.

Du reste, même en renforçant la réaction alcaline du jabot, on n'obtient pas de meilleurs résultats chez les pigeons.

EXPÉRIENCE III. — Le 19 novembre, on injecte dans le jabot d'un pigeon 10^{cc} d'eau bouillie et 4^{cc} d'une culture vibrionienne virulente. Un autre pigeon est traité de même, sauf substitution à l'eau pure de 10^{cc} d'une solution de bicarbonate de soude à 5 0/0.

Les deux pigeons restent parfaitement bien portants.

EXPÉRIENCE IV. — Le 20 novembre. Les mêmes pigeons reçoivent le premier 20^{cc} d'eau bouillie, et le second 20^{cc} de carbonate de soude à 5 0/0. Chacun est ensuite infecté dans le jabot par 4^{cc} de la même culture qui avait été laissée à la température de 0° à 5°. Tous deux restent vivants.

EXPÉRIENCE V. — Le 21 novembre, à 10 heures du matin, la même culture, qui était restée parfaitement pure, est injectée dans les muscles d'un nouveau pigeon (4^{cc}). Celui-ci meurt à 4 heures du soir.

Le 22, son sang, contenant des vibrions, est inoculé au second pigeon de l'expérience précédente (1^{cc}), et le contenu du jabot est introduit par la fente respiratoire (1^{cc}) dans la trachée du pigeon n° 1. Le n° 2 succombe le même jour avec des vibrions dans le sang; le n° 1 est trouvé mort le lendemain matin. Dans son sang on ne trouve pas de vibrions. Mais ils sont en culture pure dans les poumons, et se trouvent aussi dans le contenu intestinal. Un petit morceau du poumon est introduit sous la peau d'une petit oiseau (bec croisé), qui succombe quelques heures plus tard avec des vibrions dans le sang.

Ainsi, bien que les vibrions puissent apparaître, comme nous l'avons vu, dans le jabot des oiseaux morts de notre maladie, ils n'en sont pas moins incapables de produire une infection quelconque en arrivant par le jabot dans le tube digestif.

Dès lors, on se trouve conduit à expliquer l'infection des jeunes poulets par la pénétration des vibrions dans les parois de cet organe, plus tendres chez les jeunes oiseaux, et par l'envahissement ultérieur de l'économie et de l'intestin. Les oiseaux adultes, au contraire, chez qui le jabot sert à la macération des aliments, ont des parois qui s'opposent à toute pénétration des microbes.

De même, et pour les mêmes raisons, nous n'avons pas réussi à infecter les cobayes par le rectum.

EXPÉRIENCE VI. — Le 19 novembre, un cobaye reçoit un lavement de 15^{cc} d'eau bouillie, avec 5^{cc} de la même culture de vibrions que dans l'expérience III; un autre cobaye reçoit par la même voie 15^{cc} de la solution de bicarbonate de soude à 5 0/0, avec 5^{cc} de la même culture.

Les deux cobayes restent bien portants.

EXPÉRIENCE VII. — Le 20 novembre, les mêmes cobayes reçoivent en lavement, le premier 20^{cc} d'eau bouillie et 5^{cc} de la même culture, dilués dans 15^{cc} d'eau, le second 20^{cc} de carbonate de soude et 5^{cc} de la même culture dilués dans 15^{cc} d'eau.

Les cobayes restent bien portants. Ils ont succombé plus tard à une infection intramusculaire.

Les cobayes, au contraire, succombent, si l'on supprime le fonctionnement de l'estomac ¹.

EXPÉRIENCE VIII. — Le 17 novembre, un cobaye reçoit par la sonde 10^{cc} d'une solution aqueuse de bicarbonate de soude à 5 0/0. Quelques minutes plus tard, on lui introduit par la même voie 1^{cc} d'une émulsion très dense d'une culture du vibrion sur la gélose.

Deux heures plus tard, il a déjà l'air malade et meurt pendant la nuit.

A l'autopsie, on lui trouve une rougeur extrêmement intense de l'estomac, qui est distendu par le liquide, et de tout l'intestin grêle. L'estomac a les parois épaissies par un œdème gélatineux. Poumons sains. Vibrions dans le sang.

Cette gastrite suraiguë prouve que l'estomac a servi ici, comme le jabot chez les jeunes poulets, de porte d'entrée aux vibrions peuplant toute l'économie, ce qui nous éloigne complètement des conditions de la maladie naturelle des poules, et aussi de la question que nous cherchons à résoudre, sur le développement des vibrions dans le contenu intestinal.

IV

Puisque le jabot des oiseaux adultes ne peut pas servir de porte d'entrée au *vibrio Metchnikovi* frais, il faut admettre ou bien que le vibrion franchit la barrière gastrique à l'état de spore, ou bien qu'il s'introduit dans l'intestin par la voie sanguine, comme nous l'avons vu pour les jeunes poulets. Recherchons d'abord ce que produisent les vibrions portés dans l'intestin.

EXPÉRIENCE IX. — En même temps que le cobaye de l'expérience VIII, un autre cobaye est inoculé dans une anse intestinale par 1/2^{cc} de la même culture. Il meurt le lendemain matin (7 heures). A l'autopsie on lui trouve tout l'intestin grêle enflammé, mais aussi une rougeur intense de tout le péritoine. Elle est surtout pariétale (péritonite spécifique suraiguë).

1. Dans l'état normal de leur estomac, ils ne s'infectent pas, si on évite la régurgitation du liquide virulent dans les bronches. Voir les *Annales*, n° 40, 1888.

EXPÉRIENCE X. — Le 18 novembre, à 10 heures du matin, un cobaye reçoit dans une anse intestinale 1^{cc} de la culture du vibron dans le bouillon. Un autre cobaye du même poids reçoit la même quantité de la même culture dans les muscles de la cuisse droite.

Celui-ci meurt à 5 heures du soir avec les phénomènes habituels de l'infection vibronienne.

L'autre cobaye ne succombe que le 19 à 1 heure du soir. A l'autopsie on ui trouve : œdème gélatinieux sous la peau de la plaie du ventre, péritoine normal, intestin hypérémié.

EXPÉRIENCE XI. — Le même jour, un lapin est inoculé dans une anse intestinale avec 10^{cc} de la même culture. Il succombe le 20. Intestin hypérémié et diarrhéique, surtout à l'endroit inoculé, où le mésentère contient plusieurs petites glandes lymphatiques hypertrophiées. A l'examen microscopique, on ne trouve de vibrions ni dans le contenu intestinal, ni dans les glandes précitées.

EXPÉRIENCE XII. — Le 12 janvier, on introduit dans l'anse intestinale d'un lapin 1^{cc} du sang d'un pigeon de passage. Ce lapin succombe le 13. Intestin hypérémié et diarrhéique, mais dans son contenu on ne trouve pas de vibrions.

Nous concluons de ces expériences que le milieu intestinal des cobayes et des lapins n'est pas favorable à la culture du *vibrio Metchnikovi*, puisque celui-ci ne s'y retrouve pas même dans les cas d'infection intestinale réussie. Mais ces expériences ne sont pas décisives pour l'objet que nous avons en vue, car c'est chez les poules, et non chez les rongeurs, qu'on trouve la maladie naturelle causée par notre vibron, et on pourrait dire que ce vibron, quoique très pathogène pour diverses espèces animales, n'a la faculté de pulluler que dans le canal digestif des gallinacés, tout comme le vibron de Koch dans l'intestin de l'homme.

EXPÉRIENCE XIII. — Le 22 novembre, une poule est inoculée dans l'intestin (au-dessous de l'anse qui entoure la glande pancréatique), par 4^{cc} d'une culture virulente du vibron, diluée dans trois fois son volume d'eau stérile. Cette poule reste bien portante.

EXPÉRIENCE XIV. — Le 26 novembre, cette même poule est inoculée par 4^{cc} d'une culture virulente du vibron dans les poumons après trachéotomie.

Une poule neuve est inoculée par la même dose (4^{cc}) de la même culture dans une anse intestinale.

Toutes les deux sont mortes pendant la nuit.

La première avait des vibrions dans les poumons et l'intestin ; la seconde a succombé à une périctonite spécifique, car les vibrions étaient très nombreux dans l'enduit fibrineux qui couvrait les anses intestinales, et très rares dans le contenu intestinal, rempli d'autres microbes. (L'intestin des poules a

des parois très épaisses et peu rétractiles ; le trou, laissé par l'aiguille, a laissé échapper une partie du liquide inoculé.)

EXPÉRIENCE XV. — En même temps que les poules précédentes, une autre poule est inoculée avec 4^{cc} de la même culture dans une anse intestinale.

Cette poule a survécu et n'a présenté aucun symptôme de la maladie. Inoculée le 7 décembre, dans la trachée, avec 4^{cc} de sang de pigeon de passage, elle a succombé la même nuit à l'infection vibrionienne.

Ainsi, par l'introduction du vibrion dans le tube digestif, on ne réussit pas à reproduire l'affection cholérique que nous cherchons à obtenir, c'est-à-dire l'invasion de l'intestin seul par les vibrios. Cette introduction, ou ne donne aucune maladie (Exp. III, IV, VI, VII, XIII et XV), ou provoque la mort, mais sans envahissement du contenu intestinal par les vibrios (Exp. XI et XII), ou, enfin, laisse pulluler les vibrios dans l'intestin, mais avec pénétration des vibrios dans les tissus vivants (Exp. II, VIII, IX, X et XIV). Par conséquent, porté dans l'intestin, notre vibrion, pathogène pour les animaux, s'y développe chez eux tout aussi peu que le vibrion du choléra, non pathogène, et la ressemblance entre ces deux espèces microbiennes, sur laquelle nous avons tant insisté, se maintient aussi sur ce point particulier de pathogénie.

V

L'ensemble des expériences précédentes donne un résultat concordant chez les différents animaux, et complètement négatif quant au développement du vibrion dans le milieu intestinal : l'introduction des vibrios dans les voies digestives, ou ne produit aucun malaise, ou bien conduit à la mort, mais alors on trouve toujours quelque part (dans le gosier des petits poulets ou dans l'estomac alcalinisé des cobayes, ou dans le péritoine), la porte d'entrée des vibrios dans le tissu vivant. Nous concluons que la mort par le vibrion est produite par l'envahissement des tissus vivants, que le contenu intestinal n'est pas un terrain favorable au développement du vibrion, et que, par conséquent, la pathogénie admise pour le choléra n'est pas applicable à notre maladie des poules.

Cependant cette conclusion n'est pas encore absolument inattaquable, puisqu'on pourrait imaginer certaines altérations

de la digestion des poules¹, qui rendraient leur intestin apte à loger les vibrions.

Heureusement il existe un autre moyen pour trancher définitivement la question. Peuvent-ils, ces vibrions, produire la mort en se développant abondamment dans l'intestin?

Comme la mort dans notre maladie est due à une intoxication, qu'on peut reproduire avec une toxine que nous avons préparée², la question ci-dessus revient à chercher si la toxine du vibron peut tuer, étant portée à l'intérieur du tube digestif.

Cette question est facile à résoudre.

EXPÉRIENCE XVI. — Le 4 novembre, un cobaye reçoit par la sonde dans l'estomac, 20cc de vaccin stérilisé, préparé par culture sur la gélatine, et qui tuait les cobayes, inoculés dans les muscles, à la dose de 4cc. Il reste bien portant.

Expérience XVI bis. — Le 5 décembre on soumet à l'inanition 2 cobayes de même poids. Le 8 décembre l'un d'eux succombe, avec l'estomac et l'intestin grêle parfaitement vides. Alors on introduit dans l'estomac de l'autre 15cc du vaccin très toxique de l'expérience XX. Le cobaye reçoit plus tard à manger, et reste bien portant.

EXPÉRIENCE XVII. — Le 7 novembre, à 8 heures du soir, un cobaye reçoit par la même voie 10cc du même vaccin que dans l'expérience XVI, après neutralisation du suc gastrique par 4cc de bicarbonate de soude à 5 0/0. A un autre cobaye on injecte 4cc du même vaccin dans les muscles. Celui-ci meurt pendant la nuit. Le premier reste vivant.

EXPÉRIENCE XVIII. — Le 8 novembre, on introduit 40cc du même vaccin dans le rectum d'un cobaye. Il reste vivant.

On pourrait encore dire que le suc gastrique, n'étant pas tout à fait éliminé dans nos expériences XVI et XVII, a pu s'opposer à l'action de la substance toxique; et que dans l'expérience XVIII, c'était l'acidité du gros intestin qui neutralisait cette action. Ces objections sont écartées par l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE XIX. — Le 23 novembre, à 10 heures du soir, un cobaye de 275 grammes reçoit 10cc du même vaccin, légèrement acidulé par l'acide chlorhydrique, dans une anse de l'intestin grêle³.

1. Comme, par exemple, ces dyspepsies qui sont nécessaires, paraît-il (v. Encyclopédie de Ziemssen, 3^e édition, art. *Choléra* par Rosbach), pour rendre cholérique, et qui n'étaient pas soupçonnées avant la découverte de M. Koch (v. Encyclopédie de Ziemssen, 2^e édition, art. *Choléra* par Lebert).

2. Voir ces *Annales*, n° 10, 1889.

3. On évite, dans ces opérations, l'usage d'acide phénique, très toxique dans le péritoine des cobayes.

Un autre cobaye de 290 grammes reçoit en même temps, en injection intrapéritonéale, 10^{cc} du même vaccin acidulé.

Celui-ci meurt vers 6 heures du matin. Le premier au contraire n'a pas été malade.

Nous croyons que ces expériences sont déjà suffisantes pour écarter la théorie pathogénique que nous discutons. Car, si l'intestin n'absorbe pas la toxine à l'état normal, il pourrait encore moins le faire dans son état catarrhal, puisqu'alors l'absorption est nulle¹.

Pourtant, on pourrait faire encore une objection.

Il serait possible que l'absorption de la toxine ait lieu par la paroi intestinale, mais que dans les conditions normales, cette toxine soit arrêtée par le foie qui perdrait son action protectrice dans les conditions morbides².

Cette interprétation serait en contradiction avec notre expérience XVIII, sur l'innocuité de la toxine introduite par le rectum, mais elle méritait d'être examinée au moyen d'expériences spéciales.

EXPÉRIENCE XX. — Le 22 novembre, une toxine préparée par la culture du vibron dans le hachis de viande³, stérilisée par filtration et très active, est injectée, d'après la méthode de M. Bouchard⁴, dans la veine de l'oreille d'un lapin de 1,910 grammes. L'animal meurt après l'injection de 43^{cc}, après avoir présenté des convulsions, du mydriasis et de l'exophthalmie.

Un autre lapin, pesant 1,480 grammes, reçoit le même vaccin par une veine du mésentère. Il succombe avec les mêmes phénomènes, après avoir reçu 43 centimètres cubes.

La dose mortelle pour le premier était de 22^{cc} par kilo, pour le second de 24^{cc}; c'est à peu près le même chiffre.

Ainsi, tout en réservant notre opinion sur une action possible du foie, action qui ne pourrait être éclaircie que par des recherches spéciales, nous concluons que cette action n'est pas assez prononcée pour expliquer l'innocuité complète de la toxine, introduite par les voies digestives.

1. Ainsi, pour le choléra, tout en admettant la non absorption par l'intestin malade, on fait l'hypothèse (v. Rosbach, *l. c.*) de l'absorption de la toxine dans les endroits qui sont encore restés sains. Ceci conduit à juger chaque cas d'autant plus dangereux que l'intestin est moins atteint.

2. On connaît depuis Schiff, cette action du foie sur les poisons non microbiens. Voir l'important travail de M. Roger : *L'Action du foie sur les poisons*, 1887.

3. Voir ces *Annales*, n° 40, 1889.

4. Leçons sur les auto-intoxications, 1887.

Tous ces résultats nous donnent le droit de conclure que la pathogénie cholérique ne s'applique pas à la maladie causée par le *vibrio Metchnikovi*; ce n'est pas par l'invasion du contenu intestinal que ce vibron pourrait agir.

VI

Dans un autre travail, tout étiologique¹, nous avons trouvé qu'entre les divers modes naturels d'infection par le *vibrio Metchnikovi*, le plus probable, parce que c'est le plus actif et même le seul actif chez les poules adultes, est l'introduction intrapulmonaire du virus. Nous avons trouvé qu'à la suite de cette infection intrapulmonaire, comme aussi du reste avec d'autres modes d'infection, les vibrons apparaissent dans l'intestin des animaux succombés².

Pour notre étude pathogénétique actuelle, il nous faut reprendre cette question de l'activité différente du virus, suivant sa porte d'entrée.

Il est incontestable que la voie intrapulmonaire d'infection est la plus dangereuse avec le *vibrio Metchnikovi*.

Comment expliquer cette activité des vibrons déposés dans le parenchyme pulmonaire?

Au premier abord, on pourrait croire que l'infection intrapulmonaire est dangereuse pour des raisons exclusivement mécaniques. En inoculant dans les poumons, on déchire le tissu pulmonaire, et on crée ainsi, dans l'épanchement sanguin qui se forme, un milieu inerte et favorable à la culture microbienne.

Cette interprétation est inacceptable pour plusieurs raisons :

1^o D'abord, l'inoculation sous-cutanée ou intramusculaire de plusieurs centimètres cubes du liquide produit aussi un épanchement sanguin, mais l'activité de cette inoculation n'est pas à comparer à celle de l'infection pulmonaire.

2^o Ensuite, si l'action plus énergique du vibron dépendait de la lésion pulmonaire, produite par l'inoculation, on devrait s'attendre à voir l'efficacité de l'infection augmenter avec l'étendue de cette lésion.

1. Ces *Annales*, n° 40, 1888.

2. Cette invasion de l'intestin se retrouve chez toutes les espèces animales : pigeons, poulets, poules, canards, cobayes, spermophiles, lapins, chiens et moutons.

Or, nous avons employé parallèlement les deux modes d'infection suivants : introduction du vibron à travers la paroi thoracique au moyen d'une aiguille pénétrant dans le parenchyme pulmonaire, et d'un autre côté, introduction par la voie trachéale (au moyen de la trachéotomie, ou souvent, chez les oiseaux, à travers la fente laryngée). D'après la supposition précédente, le premier de ces deux modes d'infection devrait être plus efficace, puisqu'il entraîne une lésion pulmonaire plus grave. C'est le second qui est plus dangereux en réalité.

On le voit déjà par la rapidité plus grande de la mort qu'il entraîne.

EXPÉRIENCE XXI. — Le 27 novembre, à 10 heures du matin, on inocule, par 2^{cc} du sang de pigeon de passage, deux lapins; l'un par la trachée, l'autre à travers la plèvre droite. A midi le premier succombe. Pas d'épanchement pleurétique. Quelques flots hypérémiés dans le poumon droit. Pas de vibrions dans le sang du cœur; beaucoup dans le contenu de l'intestin, qui est hypérémié. Rate petite.

L'autre meurt à 2 heures du soir. Grand épanchement pleurétique avec nombreux vibrions. Intestin hypérémié, etc., comme chez le premier.

On le voit aussi dans la diminution des doses nécessaires à l'infection mortelle.

Ainsi, pour tuer les moutons par l'inoculation pleurale, nous devions employer 15 à 20^{cc} de l'épanchement pleurétique du lapin de passage, tandis que, par la trachée, la dose mortelle était de 4 à 8^{cc}.

3^e Une autre raison encore, pour croire à une activité spécifique de l'infection pulmonaire, est donnée par le fait suivant. Une infection mixte de vibrions, c'est-à-dire l'inoculation de nos vibrions spécifiques mêlés à d'autres bactéries, conduit, par la trachée, au développement exclusif des vibrions, tandis qu'elle ne réussit pas à infecter les animaux, si elle est faite par une autre voie.

Nous avons déjà donné quelques exemples de ce fait¹; voici d'autres expériences.

EXPÉRIENCE XXII. — Le 20 septembre, on inocule le contenu intestinal d'un lapin, tué par l'inoculation trachéale du vibron, à travers le larynx d'un pigeon (1^{cc} de l'émulsion). Ce pigeon meurt la nuit suivante. Les

1. V. cet article expérience V, et ces *Annales*, 1888, n° 40.

VIBRIO METCHNIKOVI : LOCALISATION INTESTINALE. 637

vibrions se trouvent dans le poumon et l'intestin, et ne se trouvent pas dans le sang.

EXPÉRIENCE XXIII. — Le 24 septembre, on inocule dans le larynx d'un pigeon un peu du contenu intestinal d'un mouton tué par l'inoculation pleurale du *vibrio Metchnikovi*, et qui présentait au moment de l'autopsie l'invasion cadavérique du vibron septique dans tous les organes.

Ce pigeon meurt la nuit suivante. Le *vibrio Metchnikovi* est absent du sang du cœur et présent dans les poumons et l'intestin.

EXPÉRIENCE XXIV. — Le 25 septembre, on inocule le contenu intestinal d'un mouton, tué par l'infection pleurale, à un pigeon par la voie laryngée.

Ce pigeon meurt la nuit suivante. Il a de la sérosité dans la cavité thoracique. Les vibrions s'y trouvent ainsi que dans le sang du cœur.

EXPÉRIENCE XXV. — Le 11 octobre, on inocule le contenu intestinal d'un mouton, tué par l'inoculation trachéale, à travers la fente respiratoire d'un pigeon (1/2^{cc}). Il meurt dans la nuit. Dans le poumon et dans l'intestin, on trouve les vibrions, qui sont absents du sang du cœur.

Ces expériences sont intéressantes sous plusieurs rapports.

Elles prouvent, d'abord, l'efficacité de l'infection laryngée, qui permet de déceler expérimentalement la présence du vibron, même mêlé à d'autres bactéries ; elles confirment, ensuite, que le vibron passe dans l'intestin des animaux (lapins, moutons) infectés par les poumons ; elles montrent enfin que le vibron peut être absent du sang du cœur, tout en se trouvant dans le poumon et l'intestin.

4° Une autre raison, encore, qui plaide en faveur d'une activité spéciale de l'infection pulmonaire, est que dans les cas d'infection très virulente, faite par la voie intrapulmonaire, il arrive parfois de ne pas trouver de lésions dans la cavité thoracique.

EXPÉRIENCE XXVI. — Le 14 septembre succombe un lapin, inoculé la veille dans le poumon droit par 3/4 de c. c. de sang de pigeon de passage. A l'autopsie, on ne trouve aucune lésion dans la plèvre. Les poumons sont un peu hypérémiés. La rate est petite, l'intestin très hypérémié avec de l'épithélium exfolié, et nos vibrions mêlés à d'autres¹.

5° D'un autre côté il arrive aussi que bien qu'on trouve, à l'autopsie, des lésions dans la cavité thoracique, ces lésions ne peuvent pas former un milieu de culture favorable aux vibrions et contribuer ainsi à l'invasion, car les vibrions ne s'y trouvent pas.

1. Un cas pareil est relaté dans notre article du n° 10 de ces *Annales*, 1888.

EXPÉRIENCE XXVII. — Le 30 septembre, succombe un mouton qui avait été inoculé le 27 dans la trachée, par 8^{cc} de l'épanchement pleurétique du lapin.

On lui trouve : une exsudation sérofibrineuse dans les plèvres, l'hypérémie des poumons avec quelques flots d'hépatisation ; l'intestin grêle dans la partie supérieure est rempli d'un liquide abondant, avec épithélium exfolié et une quantité énorme de vibrions ; ceux-ci sont, au contraire, absents de l'exsudation pleurétique du poumon et du sang. Le contenu intestinal et le poumon hépatisé servent à l'inoculation laryngée de deux pigeons. Le pigeon inoculé avec le poumon reste vivant, tandis que l'autre meurt la nuit suivante par l'infection vibrionienne⁴.

Toutes ces raisons, que nous venons d'énumérer, nous conduisent à croire que la lésion locale n'est pour rien dans la virulence extrême de l'infection pulmonaire. Au contraire, cette lésion locale nous a paru s'opposer, surtout chez les animaux réfractaires, à l'issue mortelle de l'infection², tandis que son absence marchait de pair avec la généralisation plus rapide des vibrions.

VII

Si la supériorité de l'infection pulmonaire, sur les autres modes d'infection étudiés, n'est pas liée à l'existence de la lésion pulmonaire, comment s'explique-t-elle ?

L'infection pulmonaire diffère des autres procédés d'infection par ses rapports avec la circulation sanguine : elle introduit le virus dans le sang artériel, tandis que, avec tous les autres procédés, les vibrions pénètrent avant tout dans le sang veineux.

Mais ce n'est probablement pas une différence de qualité entre le sang artériel et le sang veineux qui intervient, car le sang est impropre à la culture des vibrions ; ils n'y pullulent pas dans les circonstances ordinaires (p. ex. chez les poules ayant succombé à l'infection naturelle³).

D'un autre côté, si nous songeons qu'aussitôt entrés par une porte quelconque, les vibrions se dirigent vers le canal intestinal, leur terrain de prédilection, nous serons conduits à chercher la

4. Voir plus loin d'autres exemples pareils.

2. L'histoire de la lésion locale dans la maladie vibrionienne fera l'objet d'un autre travail.

3. Du reste, nous avons montré que l'infection des lapins par la voie sanguine aboutit à l'affaiblissement du virus (voir notre article dans le numéro précédent de ces *Annales*).

raison de l'activité plus grande de l'infection pulmonaire dans ce fait qu'elle ouvre aux vibrios la porte la plus voisine de leur milieu favori, le tube digestif. Pourtant, entre le cœur gauche et l'intestin se trouvent encore des organes, le foie et le pancréas, qui pourraient jouer un rôle dans la localisation intestinale.

Ainsi, par exemple, on pourrait croire que le vibrio qui ne se cultive bien ni dans le sang, ni dans l'intérieur de l'intestin, trouve un milieu favorable de culture dans la bile, déversée dans le duodénum. Cette hypothèse expliquerait et l'activité relative de l'infection pulmonaire, et l'inactivité relative de l'infection intestinale, et la localisation prédominante du vibrio dans la partie supérieure de l'intestin grêle¹. Nous avons fait des expériences spéciales pour contrôler cette hypothèse.

EXPÉRIENCE XXVIII. — Le 17 septembre, on fait les opérations suivantes sur 4 lapins :

Les n°s 1 et 2 ont le canal cholédoque lié.

On coupe en deux l'intestin grêle chez le n° 3 et on ferme les deux bouts par des sutures.

On sépare le duodénum de l'intestin grêle du n° 4, et on pose des sutures sur les deux bouts. Ensuite, on les inocule tous les quatre à midi, chacun par 1 centimètre cube du sang de pigeon de passage; les n°s 1, 2 et 3 sont infectés à travers la plèvre, et le 4^e dans le duodénum lié.

A 7 heures du soir succombent les lapins 1 et 2. A l'autopsie, on leur trouve des épanchements dans le péritoine et dans la plèvre. Les vibrios se trouvent dans ces épanchements, ainsi que dans le sang du cœur et dans le contenu intestinal. Celui-ci, pris chez le 1 et 2 séparément, sert à l'inoculation laryngée des deux pigeons.

A 8 heures du soir succombe le n° 3. Epanchements pleurétique et péritonéal avec des vibrios. Les vibrios se trouvent aussi dans les deux bouts de l'intestin, *inférieur et supérieur*. Le contenu du bout inférieur sert à l'inoculation laryngée d'un pigeon.

Le n° 4 a succombé pendant la nuit. Il n'a pas d'épanchement péritonéal. Le duodénum est distendu par un liquide abondant. Les vibrios ne se trouvent nulle part. Le contenu intestinal est inoculé à travers le larynx d'un pigeon. La bile est semée dans le bouillon comme on l'a fait aussi pour les 3 lapins précédents. Les pigeons des n°s 1, 2 et 4 sont morts le 18 septembre. Dans le sang des deux premiers se trouvent des vibrios nombreux. Le sang du 4^e n'en contient pas et, semé dans du bouillon, l'a laissé stérile.

Le pigeon du n° 3 a succombé la nuit suivante. Les vibrios sont présents dans son sang. La bile des n°s 1, 2 et 3 a donné des cultures pures du vibrio, mais non celle du n° 4.

1. Elle expliquerait aussi, par analogie, l'efficacité de l'introduction des virgules cholériques dans le canal cholédoque, trouvée par MM. Nicati et Rietsch.

Ces expériences démontrent que ni le foie, ni la glande pancréatique, ne jouent aucun rôle dans la localisation intestinale du vibrion ; que cette localisation se fait sur tout le parcours du tube digestif, et non pas par transport des vibrions avec le contenu intestinal ; que les vibrions inoculés dans le duodénum sont moins aptes à la localisation intestinale que ceux qui sont portés dans le poumon.

Par conséquent, il n'existe pas d'intermédiaires entre le sang artériel, charriant les vibrions, et l'intestin, où ils s'arrêtent¹.

VIII

Nous venons de prouver que le mode d'infection vibronienne le plus dangereux est celui qui offre aux vibrions le chemin le plus court pour arriver à l'intestin.

D'un autre côté, nous avons montré que le contenu intestinal ne peut pas servir à la culture mortelle des vibrions.

Nous arrivons ainsi, par voie d'exclusion, à la véritable localisation de la culture mortelle : entre les capillaires sanguins, d'où ils sortent, et le contenu intestinal, où ils aboutissent, les vibrions ne peuvent se cultiver que dans le tissu intestinal même.

La culture mortelle du vibrion se fait dans les parois intestinales.

Cette localisation explique toutes nos expériences précédentes. Elle explique surtout comment il peut arriver que, chez l'animal qui a succombé à l'infection, on ne trouve les vibrions nulle part, ni dans le sang, ni dans l'endroit de l'inoculation, ni dans l'intérieur de l'intestin², car la culture se localise dans le tissu intestinal.

Voici un autre exemple de ce fait :

EXPÉRIENCE XXIX. — Le 14 septembre, deux chiens, 1 et 2, sont inoculés à travers la plèvre droite, avec 12 et 8cc de l'épanchement pleurélique d'un lapin de passage.

1. La même conclusion s'imposait, du reste, par suite de nos expériences sur les pigeons ayant succombé à l'inoculation du vibrion, et qui contiennent les vibrions dans les organes aussi éloignés que le gosier et l'intestin. (V. l'expérience V.)

2. Voir surtout nos expériences sur les lapins vaccinés (*Ces Annales*, 1889, no 14. Voir aussi les expériences XI et XII de cet article.)

Leurs températures sont :

	4 h. m.	3 h. s.	7 h. s.	
Le 15	1 40°4	41°2	40°4	diarrhée et vomissement.
	2 39°5	39°8	39°4	
Le 16	1 40°2	38°0	36°5	la diarrhée est extrêmement abondante.
	2 39°5	39°2	39°4	

Le n° 1 meurt la nuit du 17 au 18. On lui trouve un épanchement pleurétique sans vibrions, qui ne se trouvent non plus ni dans le poumon, ni dans le sang, ni dans la bile, ni dans l'intérieur de l'intestin, dont l'épithélium est desquamé. Un pigeon, inoculé par l'exsudation pleurétique, n'est pas mort. Le sang et la bile, semés, n'ont pas donné de culture.

L'autre chien a succombé le 17 avec les mêmes phénomènes : l'intestin rempli d'une masse puriforme semi-liquide, contenant de l'épithélium sans vibrions, qui n'ont, du reste, été trouvés nulle part ailleurs.

Pourtant, les préparations faites avec le tissu intestinal lavé de ces chiens ont montré des vibrions par l'examen microscopique. Ces vibrions étaient surtout nombreux chez le premier.

On devrait se demander si la toxine spécifique du vibrion peut agir en venant du tissu intestinal. Mais cette question est résolue par l'expérience XX, qui montre que la toxine est presque aussi active en venant par la veine mésentérique qu'introduite par la veine de l'oreille.

Nous n'avons pas besoin d'insister encore sur la concordance de notre localisation de la culture mortelle dans le tissu même de l'intestin avec tous les faits connus sur notre maladie. Notons seulement que le jabot, qui devient acide dans cette maladie, contient tout de même des vibrions vivants, qui n'ont pu évidemment se développer dans son contenu.

Nous résumons comme il suit les faits jusqu'ici acquis :

Le tissu intestinal est le terrain de prédilection pour la culture des vibrions, il constitue l'unique foyer morbide dans la maladie naturelle des poules, car la culture intra-intestinale ne présente aucun danger d'intoxication.

IX

Comme notre maladie n'obéit pas à la théorie pathogénique adoptée pour le choléra, et comme nous ne l'avons étudiée que pour résoudre les questions pendantes pour la maladie humaine, nous devons nous poser le dilemne suivant : ou bien l'analogie

entre deux maladies fait défaut sur ce point particulier, ou bien la théorie pathogénique du choléra n'est pas conforme à la réalité.

Or, l'analogie entre les deux affections est très étroite : elle se retrouve dans la marche clinique de la maladie, dans ses particularités anatomiques, dans la forme des microbes pathogènes, dans leurs propriétés culturales et biologiques¹, dans leur mode d'action par une toxine, dans les propriétés chimiques et vaccinales de cette toxine², dans l'exaltabilité de la virulence du microbe³.

D'un autre côté, la théorie pathogénique courante du choléra soulève des objections très sérieuses⁴. Tout cela nous a conduit à étudier en détail la localisation intestinale dans le choléra. Le résultat de cette étude, qui sera publié ailleurs, est que la pathogénie courante est inexacte.

Le choléra paraît produit, non par l'invasion du contenu intestinal, mais par l'envahissement des tissus vivants, et, notamment, des parois intestinales.

Cette distinction pathogénique n'a pas seulement une importance théorique. Pour la prophylaxie du choléra au moyen des inoculations préventives, ainsi que pour la thérapie rationnelle de cette maladie, il est indispensable de savoir exactement où se trouve l'agent contre lequel on doit lutter, si c'est dans la masse énorme et inerte des déjections diarrhéiques, ou bien uniquement dans les tissus vivants. Dans le premier cas, l'immunité, artificiellement produite contre l'infection, pourrait se trouver insuffisante pour prévenir l'intoxication, si la dose de toxique dépassait la dose de tolérance; dans le second cas, l'emploi des antiseptiques serait inefficace contre les microbes pullulant dans les tissus.

Revenant à notre maladie vibrionienne, nous voyons que nous n'avons résolu que la première des deux questions posées au commencement de cet article. Nous n'avons fait, notamment, que localiser le foyer morbide; nous n'avons pas

1. Voir ces *Annales*, 1888, nos 9 et 10.

2. Voir ces *Annales*, 1889, no 40, et Communication à la Société de biologie, 30 novembre 1889.

3. Voir ces *Annales*, 1889, no 14.

4. Voir Bouchard, *Leçons sur les intoxications*, 1887.

encore expliqué le mécanisme de cette localisation et le rôle joué dans cette occasion par la toxine spécifique. Mais ce rôle est trop important pour ne pas mériter une étude spéciale.

NOTE. — Dans un compte rendu¹ de mon travail sur la vaccination chimique pour le *vibrio Metchnikovi*, M. Buchner me fait les objections suivantes. Donnant une autre explication du rapport que j'ai trouvé entre la sensibilité à l'intoxication et l'aptitude à la vaccination, il dit : « La résistance plus grande des pigeons ne se manifeste que vis-à-vis du virus mort. Vis-à-vis du vibron vivant, les pigeons sont, d'après les données antérieures de Gamaléia, l'espèce la plus susceptible. Il ne faut donc pas s'étonner s'ils sont si difficiles à vacciner » ; et plus bas, en parlant des lapins, il explique de même que cet animal soit difficile à vacciner parce que « le vibron contenu dans l'exsudat pleurétique et acclimaté sur le lapin est très virulent pour cette espèce, comme le vibron ordinaire l'est vis-à-vis du pigeon. La difficulté de le vacciner doit donc être la même. »

Je ne peux accepter cette interprétation. Le cobaye n'est pas moins sensible que le pigeon vis-à-vis du virus vivant du pigeon. Il a toujours et sans exception succombé à la dose de 1/8 de centimètre cube. De même, l'épanchement pleurétique du lapin est très virulent non seulement pour le lapin, mais pour tous les animaux étudiés. Enfin, les poulets, moins sensibles que les cobayes à l'intoxication et à l'infection par le virus du pigeon ou du lapin, ne sont vaccinés que par des doses plus fortes du vaccin.

M. Buchner me reproche judicieusement ailleurs de n'avoir pas dit, dans le récit de mes expériences, le temps écoulé entre les injections du virus mort et l'inoculation du vibron vivant. Voici un exemple qui répond à sa demande.

Le 7 septembre 1888, on injecte à 3 cobayes 2^{cc} de vaccin. On refait l'injection le 9, et on fait le contrôle de l'immunité le 11, deux jours après.

Les pigeons étaient vaccinés par 3 doses de 4^{cc}, avec intervalles de un jour entre deux inoculations.

Ajoutons que les chiffres ci-dessus pour la toxicité et le pouvoir vaccinal des cultures se rapportent aux cultures ensemencées avec le sang de pigeon de passage. Nous avons réussi depuis à atténuer le *vibrio Metchnikovi*, et cette variété atténuée donne des cultures dont la toxicité est environ trois fois moindre. Ceci est une nouvelle preuve en faveur de notre idée que la virulence du vibron est en relation avec son action toxigène.

1. *Centralbl. f. Bact.*, t. VI, p. 680.

NOUVELLE CONTRIBUTION A LA PATHOLOGIE ET A L'HISTO-PATHOLOGIE DE LA RAGE HUMAINE,

PAR LE DR CHARLES SCHAFFER.

(Travail de la clinique de psychiatrie de l'Université de Budapest.)

Je voudrais, dans ce travail, apporter une double contribution à l'étude de la rage : en premier lieu, grouper les symptômes de cette maladie d'après le mode de propagation du virus, pour arriver à une division plus rationnelle des phénomènes rabiques ; puis, ajouter à l'histo-pathologie de la rage les données qui résultent de mes propres recherches.

I.

Je peux passer sous silence la description du tableau clinique de la rage, qui est bien connu. Je ne ferai ressortir, dans la série des symptômes, que ce qui est nécessaire pour leur groupement.

Après l'incubation et la période de prodromes éclate la rage manifeste, pendant laquelle se succèdent les phénomènes suivants :

1^o En premier lieu, apparaissent les symptômes de l'irritation inflammatoire de la moelle épinière et de la moelle allongée : la dyspnée inspiratoire, la dysphagie, la salivation, le spasme laryngé et l'aérophobie, si légère qu'elle soit. Les pupilles sont à ce moment plus larges qu'à l'ordinaire, réagissent vivement ; au moment où une irritation périphérique leur arrive par le nerf acoustique ou la surface de la peau, elles se dilatent, puis se contractent brusquement, et ce double mouvement se répète deux ou trois fois avant de cesser. J'ai observé ce phénomène dans plusieurs cas de rage ; il était surtout manifeste au moment

Fig 1



Fig 2



Fig 3



Fig 4

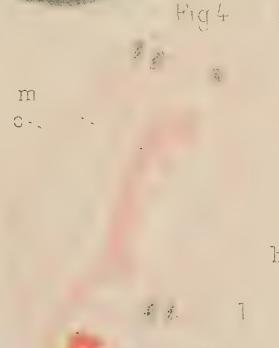


Fig 5

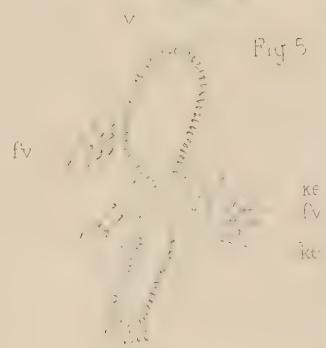


Fig 6

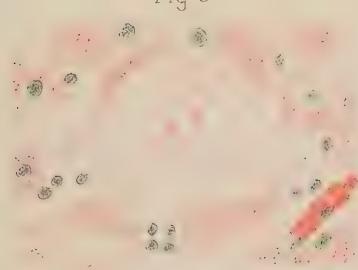


Fig 7



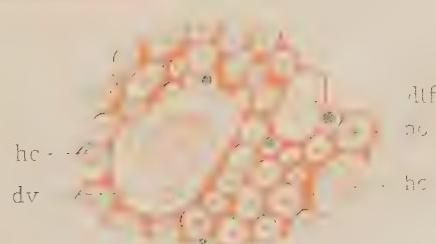
Fig 8

Fig 8

Fig 9

Fig 9

Fig 10



où l'irritation inflammatoire de la moelle épinière et de la moelle allongée était la plus marquée. En outre, les réflexes sensoriels et ceux de la peau sont très augmentés. Le pouls est fréquent, la respiration fréquente et irrégulière. Le malade a de l'hydrophobie, et se retourne sans repos dans son lit.

2^o L'intelligence, jusque-là claire, se trouble ; le malade a des hallucinations pénibles et leur obéit. Quand il se croit saisi, par exemple, il prend une attitude défensive ou agressive ; il entend la voix de ses parents, converse avec eux, etc. C'est la phase délirante, et il n'est pas douteux qu'à ce moment ne prédomine une irritation de l'écorce du cerveau. Pendant la 1^{re} et la 2^e phase, l'irritabilité réflexe générale se trouve augmentée, ce qui se révèle surtout par l'activité des réflexes de la peau et des sens.

3^o Après le délire, c'est-à-dire après le trouble de l'intelligence, surviennent les troubles de la motilité. Les malades ont la démarche embarrassée, trébuchent souvent ; leurs membres ne peuvent plus porter le poids du corps, et ils tombent. C'est le tableau de la paraplégie lombaire, et cette forme de paralysie traduit de la façon la plus claire son origine spinale. L'irritabilité, qui a augmenté jusqu'ici, diminue, mais ne commence à disparaître qu'au commencement de la 4^e phase.

4^o Enfin surviennent, accompagnés de salivation abondante et de fréquents vomissements, des phénomènes convulsifs pendant lesquels la conscience disparaît. Les malades laissent aller leurs urines sous eux, ça et là apparaît la respiration de Cheyne-Stokes, et au milieu de ces manifestations, qu'accompagne une augmentation des phénomènes convulsifs, et quelquefois du tétanos, la mort survient. Il est clair que les convulsions correspondent à des lésions corticales, quand elles se présentent sous la forme de crampes cloniques et générales.

Pour compléter cette esquisse, je dirai un mot des élévations de température dans la rage. Anciens et nouveaux auteurs s'accordent à dire que la rage est une maladie fébrile ; la fièvre n'y a pas de type bien accentué, mais elle n'en présente pas moins des exacerbations vespérales et des rémissions matinales, et la température s'élève jusqu'au moment de l'exacerbation qui précède la mort. J'ai toujours observé ces variations de température, ce qui leur donne une signification prognostique égale à l'irritabi-

lité mécanique des muscles. Les contractions idiomusculaires sont toujours plus sensibles au moment de la mort, et même aussi après la mort.

En jetant un coup d'œil sur ces symptômes, on voit qu'ils sont en partie d'origine spinale, en partie d'origine corticale. Il n'est pas douteux que les symptômes décrits sous la rubrique 1 proviennent de l'infiltration inflammatoire de la moelle épinière et de la moelle allongée : ce sont donc des symptômes spino-bulbaires. Les paraplégies sont aussi des phénomènes spinaux. Les délires et les convulsions sont d'origine corticale. La sériation de ces symptômes montre d'abord des phénomènes corticaux succédant aux phénomènes spinaux, qui sont toujours primaires, les délires aux phénomènes spino-bulbaires, les convulsions aux paraplégies. D'un autre côté, en envisageant la qualité des phénomènes, on voit aussi facilement que l'on peut, dans la période de rage déclarée, distinguer deux périodes d'après l'état de l'irritabilité réflexe générale. Dans la première, les réflexes sont excités, dans la seconde ils diminuent ou disparaissent ; et à chacune de ces périodes appartiennent deux des quatre manifestations principales signalées. A la première, les phénomènes spino-bulbaires et les délires, à la seconde les paraplégies et les convulsions. Les paraplégies sont évidemment la traduction de la mort de la moelle, pendant que les convulsions résultent d'excitations de la couche corticale du cerveau, dont l'irritabilité a pourtant diminué, ainsi qu'en témoignent la perte de la conscience et le collapsus. En outre, les convulsions sont des phénomènes d'acheminement vers la mort.

Ces considérations permettent de grouper les phénomènes de la façon suivante :

- I. Période d'incubation ;
- II. Période des prodromes ;

III. Période d'irritation nerveuse (réflexes augmentés) comprenant : *a.* manifestations spino-bulbaires ; *b.* délire (couche corticale) ;

IV. Période de terminaison ou de mort (réflexes diminués) comprenant : *a.* paraplégies (moelle) ; *b.* convulsions (couche corticale).

Cette classification n'est pas artificielle, elle s'appuie sur le mode de propagation du virus. Des expériences de Bardach,

Cantani, di Vestea et Zagari, il résulte que le virus progresse le long des nerfs. Je crois utile de préciser les faits par un exemple.

Je prends le cas d'une morsure au mollet, intéressant l'une des branches du nerf sciatique. Le virus remonte le long de ce nerf, dans une propagation centripète, et atteint la région sacro-lombaire de la moelle. Ce point est le premier gîte d'étape dans le système nerveux, et la première région irritée, d'où une myélite lombaire (difficultés de miction et de défécation). Plus tard, le virus progresse en montant le long de la moelle, avant d'infecter l'autre nerf sciatique, et atteint la moelle cervicale et le bulbe, qui s'irritent à leur tour (phénomènes spéciaux spino-bulbares). Enfin le virus gagne le cerveau, l'irrite et amène ainsi le délire. Après un certain temps, la substance nerveuse meurt, ce qui amène une diminution de l'irritabilité réflexe. Il est naturel de penser que ce sont les parties du système nerveux atteintes les premières qui meurent les premières. Ici c'est la moelle lombaire, d'où la paraplégie lombaire. Il n'est pas difficile de reconnaître que les phénomènes terminaux, du côté de la couche corticale du cerveau, n'arrivent qu'à la fin, après les paraplégies.

Mon groupement des symptômes diffère des autres, en ce qu'il tient compte de la localisation des manifestations rabiques, et du mode de propagation du virus comme facteur important du procès. Niemeyer distingue l'incubation, les prodromes (ou période mélancolique), et la période d'hydrophobie. Ce dernier nom est un nom collectif; il résulte de ce qui vient d'être dit que cette période comprend mes deux groupes III et IV.

Brouardel distingue 3 périodes : *a*, mélancolie ou prodromes; *b*, excitation ou hydrophobie, et *c*, paralysie. A la période d'excitation, il rapporte l'ensemble des phénomènes d'irritation nerveuse et les délires, à la paralysie les convulsions et le collapsus général qui précède la mort. Il ne fait pas mention des paraplégies.

Voilà pour mes remarques au sujet du tableau clinique de la rage. Je passe maintenant à la pathologie histologique de cette maladie.

II

L'étude microscopique de six cas de mort par rage a confirmé les connaissances acquises sur ce sujet, mais m'a fourni de nom-

breux détails intéressants qui s'en écartent un peu. Ces derniers sont beaucoup plus faciles à mettre en accord avec le tableau clinique de la rage, et peuvent servir à beaucoup mieux interpréter les principaux symptômes rabiques qu'on ne pouvait le faire avec les connaissances actuelles.

L'autopsie ne m'a montré rien de plus, et j'y ai vu souvent moins que n'en disent les auteurs. L'hypérémie et l'hémorragie sont les changements les plus visibles à l'œil nu du système nerveux central. Mais la macroscopie ne se borne pas là, et j'ai très souvent observé des altérations intéressantes après durcissement par le liquide de Muller, alors qu'à l'autopsie je ne trouvais pas autre chose que l'hypérémie bien connue. Je mentionnerai brièvement des altérations visibles dans la moelle durcie, sous forme de foyers de ramollissement de la substance grise, pendant qu'on voyait dans les cordons blancs, comme dépendant principalement de la dégénérescence de l'enveloppe médullaire, des stries et des îlots que leur nuance jaune d'ocre distinguait nettement de la nuance brun clair de la substance blanche. Ces ramollissements et ces nécroses se montraient dans les cornes antérieures et postérieures et les déformaient souvent. Les stries de dégénération de la substance blanche se montraient de préférence dans les cordons postérieurs, ou disséminées d'une façon typique sur certains points. Ainsi, presque tous les cas m'ont montré une strie de dégénération à la limite des cordons de Goll et de Burdach, surtout dans la moelle dorsale (V. fig. 1, 2 et 3).

Ici, je dois dire que Gamaleïa a aussi décrit, dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, des changements macroscopiques dans la rage. « Dans les autopsies de rage paralytique, dans la majorité des cas de rage des loups, et souvent aussi dans la rage commune, on constate dans la moelle des lésions macroscopiques déterminées... Les lésions sont ordinairement dispersées en îlots. Elles consistent en un ramollissement des cordons latéraux et postérieurs... Nous devons conclure que la rage médullaire est caractérisée par la nécrose en foyers. »

C'est en poursuivant ces recherches macroscopiques que je remarquai que c'était tantôt la moelle cervicale qui présentait les changements les plus profonds, tantôt le segment lombaire de la moelle qui avait subi l'altération la plus intense sous forme d'hémorragies étendues, d'îlots de ramollissement et de dégéné-

ration. Plus tard, il apparut clairement que dans les cas de morsure des extrémités inférieures, c'était la moelle lombaire qui était plus atteinte ; c'était au contraire le segment cervical dans le cas de blessure des extrémités antérieures.

C'est un fait qu'éclairent les expériences de Bardach, de Vestea et Zagari, de Cantani. Ces savants ont vu que le virus rabique se propage le long des nerfs. Di Vestea et Zagari, après avoir injecté du virus dans le nerf médian d'un lapin, ont inoculé six jours après, à trois lapins, des fragments des portions cervicale, bulbaire et lombaire de la moelle de cet animal. Ils ont vu que c'était le premier de ces lapins qui devenait rabique avant les autres, puis le second, pendant que le troisième échappait à la rage. Cantani, après avoir inoculé le nerf sciatique et tué l'animal avant l'apparition de la rage, n'a trouvé virulentes que la queue de cheval et la partie inférieure de la moelle spinale ; le segment cervical et le bulbe se sont montrés inoffensifs. Des expériences variées du même ordre ont établi complètement la théorie nerveuse, c'est-à-dire le cheminement du virus le long des nerfs. Cette théorie explique bien les faits signalés plus haut. Une morsure des extrémités supérieures permet au virus de remonter par les nerfs du bras (cubital, médian, radial ou un nerf cutané) et d'arriver d'abord dans la moelle cervicale, où il fait le plus long séjour et amène le maximum de destruction. Dans le cas du mollet, le virus arrive par le sciatique à la partie inférieure de la moelle, infecte le segment lombo-sacré, où il amène les changements les plus marqués.

Ces observations macroscopiques nous font prévoir des altérations microscopiques, et il n'y a, en fait, aucun des éléments de la moelle qui ne soit atteint par ce procès inflammatoire. Avant d'exposer les résultats de mes recherches histologiques, je dirai brièvement que tout ce qu'on a observé jusqu'ici sur ce point se borne à une injection marquée et à une infiltration importante. On n'a pas encore constaté de changements dans les éléments nerveux. C'est ici que mes résultats diffèrent notablement des résultats anciens. En dehors de l'injection et de l'infiltration, j'ai observé d'intéressants changements dans les éléments nerveux, cellules et fibres nerveuses, et des altérations étendues dans le parenchyme.

L'infiltration de la moelle se manifestait par une abondante

émigration de leucocytes. Dans la substance blanche, mais de préférence dans la substance grise, on rencontre de nombreux globules blancs, serrés les uns contre les autres, qui dans la corne antérieure forment des amas correspondant à la distribution des vaisseaux sanguins ou des cellules ganglionnaires de la corne antérieure.

Les vaisseaux sanguins présentent aussi une riche infiltration périadventitielle. Leur endothelium est gonflé çà et là, ce qui en rétrécit la section. La tunique adventitielle est quelquefois hyaline et épaisse. Dans l'intérieur du vaisseau, on trouve de la coagulation et des filaments de fibrine. Le vaisseau est bondé de sang, et il n'est pas étonnant de voir se produire des hémorragies. Il y en a de très variées. Il y en a de capillaires, appelées aussi périvasculaires, c'est-à-dire des effusions dans la gaine. J'ai rencontré cependant très souvent des hémorragies des plus forts vaisseaux de la moelle. En général, c'est le pédoncule postérieur qui en est le siège de prédilection; et elles proviennent alors soit de l'artère des racines postérieures, soit de l'artère des cornes postérieures. Mais j'ai trouvé tout aussi fréquentes les hémorragies de la corne antérieure, et elles proviennent alors de l'artère sulco-commissurale. Ces hémorragies amènent par places de notables lésions. Le parenchyme de la corne se nécrose autour d'elles, et il se forme des îlots d'une substance homogène, dans lesquels on ne voit encastrés qu'en petit nombre des globules rouges, des leucocytes, des gouttes de myéline et d'autres détritus de tissus. En ces points, on trouve des cellules granuleuses: on sait quel rôle elles jouent dans la résorption des produits de destruction des tissus. J'ai trouvé aussi plus tard l'hémorragie dans le canal central. Dans un cas, elle était si importante qu'elle avait pénétré dans les deux pédoncules postérieurs, et même dans les cornes antérieures.

Je dois signaler ceci, que l'injection et l'infiltration sont surtout marquées sur le segment de la moelle en liaison nerveuse avec le lieu de la morsure à la périphérie. A celle des membres supérieurs, c'était le segment cervical; à celle des membres inférieurs, c'était le segment lombaire qui était le plus injecté. A partir de ce point, c'est-à-dire, par exemple, de la moelle lombaire vers la région cervicale, l'infiltration allait graduellement en décroissant.

Les cellules des ganglions de la corne antérieure présentaient les formes de dégénérescence les plus intéressantes et les plus variées. On y trouvait une *atrophie pigmentaire*, souvent une *formation de vacuoles*. J'ai observé de nombreux et beaux exemples de dégénérescence granuleuse du protoplasma des cellules nerveuses : il y avait des granulations, qui se laissaient fortement colorer par le carmin et l'éosine. J'ai trouvé aussi de ces granulations dans le noyau de la cellule ganglionnaire, ce qui témoigne des changements pathologiques de ce noyau (V. fig. 9).

Dans le noyau de la cellule nerveuse, il n'y avait pas seulement des granules fortement colorables par le carmin et l'éosine ; j'y ai aussi trouvé de nombreux exemplaires de granules colorables à l'hématoxyline. Ceux-ci se groupent en nombre autour du nucléole. Ce sont, sans aucun doute, des produits pathologiques, car on n'en trouve pas dans le noyau normal. On peut donner à cette forme de changement pathologique le nom de *dégénérescence granuleuse du noyau* (V. fig. 7, pl. VIII).

Une autre forme de dégénérescence se manifeste par l'existence dans le protoplasma, de préférence autour du noyau, de petites vésicules rondes ou de minimes vacuoles dont la confluence donne au plasma périnucléaire un aspect segmenté. J'ai trouvé ça et là de la sclérose.

Le protoplasma de quelques cellules de la corne antérieure présentait une modification particulière qu'on peut observer principalement et fréquemment dans les cellules nerveuses des lapins enragés. Le corps de la cellule est fait d'une infinité de petites granulations disposées comme si le protoplasma allait envoyer devant lui des prolongements à la façon des amibes, de sorte que la portion du tissu de la cellule compris entre ces prolongements semble manquer, et qu'on a la même impression que s'il y avait eu une *dissolution granuleuse du protoplasma* (V. fig. 8).

J'ai observé ensuite deux formes de dégénérescence cellulaire remarquables, et non encore décrites. Dans l'une, la cellule, toujours nettement contournée, avait pris un contenu tout à fait homogène avec un éclat hyalin, et manifestait une électrolyse particulière de la part du carmin et de l'éosine. En ces points on trouvait quelquefois une ou deux vacuoles. Cette tache circonscrite dans la cellule dégénérée, donnant vis-à-vis des matières

tinctoriales la réaction hyaline, je la nomme *dégénération hyaline* des cellules nerveuses (V. fig. 4).

L'autre forme non décrite de dégénération se manifestait sous la forme suivante. Dans le protoplasma de beaucoup de cellules nerveuses, on voyait courir, parallèlement au contour de la cellule, des fibrilles se colorant tantôt bien, tantôt faiblement par le carmin ou l'éosine, tantôt plus épaisses, tantôt plus ténues, dont l'ensemble donnait au tissu de la cellule un aspect poreux ou fibrineux. Le noyau et le nucléole ont alors quelque chose de pathologique, se colorent faiblement; le nucléole est désagrégé en granulations. Les fibrilles signalées sont surtout très visibles dans les prolongements cellulaires, où elles se colorent aussi d'une façon plus marquée. Cette autre forme de dégénération peut être appelée *dégénérescence fibrineuse ou en boucles* du tissu de la cellule (V. fig. 6).

La forme définitive de cette dégénérescence est une transformation du corps de la cellule, du noyau et du nucléole, en une masse de granules dans laquelle on trouve des amas plus colorés et plus ou moins volumineux, pendant que les fibrilles des prolongements cellulaires apparaissent encore très nettement. Ce n'est donc pas en somme autre chose qu'un amas granuleux épousant la forme de la cellule nerveuse. Une partie du corps de la cellule peut présenter la dégénérescence fibrineuse décrite, pendant que l'autre présente une dégénérescence granuleuse.

D'ordinaire les capillaires, remplis de sang, s'appliquent exactement sur le contour de la cellule, et il arrive aussi quelquefois qu'ils crèvent et épanchent leur contenu dans le réseau gélatinieux qui enveloppe la cellule, de sorte que celle-ci peut sembler entourée de globules sanguins.

De ce que des cellules très voisines, et appartenant à la corne antérieure, peuvent présenter les formes les plus diverses de dégénérescence que nous venons de décrire, on peut conclure avec vraisemblance que ces diverses formes sont en rapport avec la constitution chimique des cellules, car il n'est pas probable qu'elles soient les différents stades d'une seule et même affection pathologique, d'une seule et même dégénérescence. Je me rapporte du reste aux recherches de Flesch, Benda et Koneff qui ont rencontré dans la moelle normale des cellules nerveuses

se comportant inégalement vis-à-vis des réactifs colorants, ce qu'ils ont expliqué par des différences dans leurs fonctions physiologiques.

J'ai trouvé des concrétions amyloïdes dans un certain nombre de cas, dans la substance blanche, et surtout dans la substance grise, et on les trouve encore en plus grand nombre le long des vaisseaux et sur les points où l'émigration leucocytaire est la plus active.

Dans le canal central, j'ai fait l'observation intéressante d'une invasion de leucocytes telle qu'ils l'avaient partagé en deux parties, l'une centrale et l'autre dorsale (V. fig. 5). J'ai observé souvent cet état. J'ai pu constater dans un cas un double canal, provenant d'une anomalie de l'état embryonnaire.

La substance blanche de la moelle subit aussi des changements de la part du procès inflammatoire. On y observe fréquemment une hypertrophie marquée du cylindre-axe, la dégénérescence des gaines, et des gouttes de myéline. A la suite de la dégénérescence de la moelle, on trouve des cylindres-axes dénudés.

Sur les coupes, de préférence dans les cordons postérieurs, on trouve des cylindres-axes très hypertrophiés, qui se colorent plus faiblement, sont granuleux, ont un contour plus pâle et plus indécis. Ils sont entourés d'une gaine se colorant fortement par le carmin, se teignant par l'hématoxyline cuivreuse suivant la méthode de Weigert, quelquefois gonflée et renflée en forme de vessie (V. fig. 10). Cette modification était marquée dans les cordons postérieurs, et par places aussi dans les cordons antérieurs et latéraux qui macroscopiquement se caractérisaient par une teinte d'ocre plus claire dans le liquide de Muller. Les racines postérieures étaient souvent en rapport avec la moelle dégénérée; de nombreux cylindres-axes étaient dénudés et contournés en spirale; et je remarque surtout que, dans tous les cas où les racines postérieures montraient ces changements, il y avait simultanément dans les cordons postérieurs des altérations dégénératives analogues. Dans les cordons blancs, on trouvait aussi des hémorragies, où les globules rouges occupaient le réticule gélatineux et laissaient entre eux des fibres nerveuses.

Les nerfs périphériques, en rapport avec le lieu de la mor-

sure, montraient une infiltration marquée. Par exemple, dans un cas de morsure au mollet, le sciatique était fortement infiltré de leucocytes. On y trouvait aussi une dégénérescence de la gaine et une hypertrophie du cylindre-axe. Le sciatique de l'autre membre était aussi infiltré, ce qui est bien d'accord avec l'expérience. Dans un cas de morsure aux membres antérieurs, ce sciatique était normal et n'avait pas d'infiltration.

En ce qui regarde les changements de la moelle, je peux encore dire que la dégénération décrite et l'hypertrophie des cylindres-axes se présentaient de préférence dans la substance grise en forme de ceinture ou d'aréoles; en s'éloignant vers la périphérie, ces lésions diminuaient graduellement et finissaient par disparaître. La substance grise est en quelque sorte le foyer principal de ces altérations.

Les altérations du bulbe seront maintenant faciles à décrire brièvement. Nous trouvons aussi en ce point des infiltrations et des injections. L'infiltration apparaît surtout dans le sinus rhomboïdal, dans les noyaux de l'hypoglosse, dans la région sensible du nerf vague, dans les faisceaux respiratoires et le faisceau solitaire de Stilling, mais surtout dans les différentes racines du nerf acoustique. On trouve souvent aux mêmes points des hémorragies de diverses formes; j'y ai observé de beaux exemples d'hémorragie périvasculaire. Sur les points où l'hémorragie, l'infiltration et l'injection étaient les plus marquées, j'ai trouvé aussi diverses formes de dégénération cellulaire. En particulier dans la formation de Deiters, et sur le territoire du ganglion du nerf acoustique, où les vaisseaux étaient presque toujours injectés et où les capillaires courrent le plus souvent à la surface des cellules nerveuses, on observait dans celles-ci de la vacuolisation, des dégénérescences fibreuse et granuleuse, et même ça et là de la sclérose.

Le pont et les ganglions basilaires étaient fortement injectés, mais moins infiltrés. Dans la couche corticale, toutes ces altérations étaient moins marquées. J'ai pourtant trouvé de nombreuses cellules pyramidales avec des vacuoles, se colorant moins bien, avec des contours noyés et de nombreuses fentes péricellulaires.

III

De tout ce qui précède on peut conclure à l'existence dans la moelle d'une myélite aiguë, affectant à la fois la substance grise et la substance blanche, mais surtout marquée dans la première. Ces changements histopathologiques sont d'autant plus intéressants qu'on peut les invoquer pour comprendre et expliquer la plupart des symptômes de la rage.

Dans la myélite ordinaire aiguë, l'irritabilité réflexe est notablement augmentée, mais d'une façon moins universelle que dans la rage. La cause en est très vraisemblablement que dans la myélite simple aiguë, l'inflammation est limitée à un certain segment de la moelle, dont toutes les autres parties sont saines. L'irradiation réflexe, qui a augmenté et s'est étendue à la suite de l'inflammation, ne produit d'effet que dans les parties enflammées, et reste partielle, tandis que dans la rage le procès myélitique s'étend à toute la moelle et au bulbe, et l'irradiation réflexe apparaît avec un champ beaucoup plus étendu. On comprend alors facilement que la plus petite excitation de la peau ou du nerf acoustique provoquent la dyspnée inspiratoire caractéristique, la dilatation des pupilles, l'augmentation de la sécrétion sudorale, le hoquet, la dysphagie, par irradiation de l'excitation sur les régions irritées des centres respiratoires, des fibres sympathiques de la moelle cervicale, du nerf phrénique et de l'hypoglosse.

Bien que ces phénomènes spinaux soient marqués et même puissants, je dois pourtant laisser en suspens la question de savoir s'ils traduisent une simple irritation inflammatoire, ou bien s'il faut les rapporter à une action analogue à celle de la strychnine, et produite par le virus de la rage sur les divers centres de la moelle et du bulbe.

J'ai dit plus haut que l'expérience démontre le cheminement du virus le long des nerfs. A cela se rapportent cliniquement les douleurs irradiant de la cicatrice et suivant le trajet d'un filet nerveux. Pourtant la marche des phénomènes n'est pas à elle seule une preuve absolue de cette doctrine : elle résulte aussi de la comparaison des cas particuliers. Dans le cas de morsure au mollet, on voit se développer le tableau d'une myélite ascendante débutant par des troubles dans la miction et la défécation, et se

traduisant ensuite par des phénomènes spino-bulbaires, tels que les contractions pupillaires que j'ai signalées, le hoquet, la dysphagie, les troubles de la respiration. C'est alors la forme paralytique de la rage avec une paraplégie lombaire bien dessinée. Dans le cas d'une morsure au bras ou au visage, ce sont les phénomènes bulbaires qui apparaissent les premiers, et qui constituent la forme convulsive, furieuse ou bulbaire de la rage. Dans ce cas, les douleurs irradiient de la cicatrice en suivant l'un des nerfs du bras ou le facial, pendant qu'elles suivaient le sciatique dans les morsures à la cuisse. Dans un des cas que j'ai observés, où la morsure avait eu lieu à la cuisse, la douleur s'étendit du point blessé dans la direction centripète, le long du sciatique, et saisit successivement la jambe, la cuisse, la région sacrée, et enfin la ligne paravertébrale.

Mais il n'y a pas à témoigner en faveur de la théorie nerveuse que la variété des formes cliniques, suivant le lieu de la morsure : quelques symptômes parlent dans le même sens. La salivation est un des plus nets. Au moment où la rage se déclare, à la période des phénomènes spino-bulbaires, la salivation apparaît, et donne une salive compacte, épaisse, qui est plus abondante et plus fluide pendant la phase délirante. Ceci se comprend en acceptant la marche centripète du virus. La salive de la période des phénomènes spino-bulbaires est le produit de l'irritation de la portion cervicale du grand sympathique, qui est excitée la première; la salive plus abondante et plus fluide qui vient ensuite est sécrétée sous l'influence de l'irritation de la couche corticale du cerveau.

En résumé, ce ne se sont pas seulement les symptômes expérimentaux et cliniques, mais aussi la pathologie histologique qui nous indique le sens de la propagation du virus rabique. J'ai dit plus haut que c'était le segment de la moelle en rapport avec les nerfs périphériques qui présentait la myélite la plus accentuée, et que l'on pouvait suivre la marche du virus à la diminution régulière de la maladie autour de ce point. Dans un cas de morsure à la jambe, par exemple, l'infiltration étant au maximum dans la moelle lombaire, diminuait à mesure qu'on montait vers les centres supérieurs. J'ai vu la chose se vérifier dans tous les cas que j'ai étudiés, et même, ce qui est bien probant, j'ai vu, dans un cas de morsure à un bras et à une jambe, le segment

cervical et le segment lombaire présenter les altérations les plus marquées.

Je me crois donc autorisé à condenser mes résultats dans les deux lois suivantes :

1^o Dans la rage, la moelle subit une myélite aiguë complète, intéressant tous les tissus.

2^o De ce que le segment de la moelle le plus atteint est celui qui est en communication nerveuse avec le lieu de la morsure, et de ce que de ce point les altérations diminuent quand on se rapproche des centres, on peut conclure au mode de propagation du virus, *et donner par conséquent, une base anatomique à la théorie nerveuse.*

EXPLICATION DE LA PLANCHE VIII.

Fig. 1. Moelle cervicale inférieure; *a*, corne gauche ramollie.

Fig. 2. Moelle cervicale; *n*, normale; *d*, dégénérée; *kd*, moins dégénérée.

Fig. 3. Moelle lombaire du même cas que la figure 2; *v*, hémorragie dans le canal central; *d*, dégénération.

Fig. 4. Cellule motrice de la corne antérieure; *h*, dégénération hyaline; *m*, noyau; *c*, cylindre-axe; *l*, leucocytes; *v*, veine.

Fig. 5. Canal central; *v*, partie ventrale; *d*, partie dorsale; *l*, leucocytes; *ke*, épithélium nécrotique.

Fig. 6. Dégénérescence fibreuse d'une cellule de la corne antérieure.

Fig. 7. Dégénérescence granuleuse du noyau. Les granulations colorées sont des produits pathologiques.

Fig. 8. Dissolution granuleuse du protoplasma.

Fig. 9. Dégénérescence du protoplasma.

Fig. 10. Dégénérescence de la moelle; *hc*, cylindre-axe hypertrophié; *hc'*, très hypertrophié; *dv*, gaine dégénérée; *nc*, cylindre-axe normal.

Les figures 1, 2 et 3 sont celles de moelles durcies par le liquide de Muller; les figures 4 et 9 ont été dessinées après coloration avec l'hématoxyline et l'éosine, la figure 10 après coloration de Weigert et l'éosine.

UNE ÉPIDÉMIE DE RAGE SUR UN TROUPEAU DE DAIMS

PAR M. ADAMI, M.A., M.B., M.R.C.S.,

Démonstrateur de pathologie à l'Université de Cambridge.

Pendant l'été et l'automne de cette année, une épizootie de rage s'est montrée sur un troupeau de daims à Ickworth, dans le comté de Suffolk (Angleterre), résidence du marquis de Bristol. Observée pour la première fois vers la fin du mois de juillet, la maladie disparaît seulement à l'heure actuelle ; et sur un troupeau estimé à environ 650 individus, il en est mort déjà près de 500. Cette terrible mortalité et le fait que la rage des daims est pour ainsi dire inconnue en dehors de l'Angleterre, rendent intéressante une brève relation, dans ces *Annales*, des principaux caractères de cette épidémie.

Il faut d'abord noter que, même en Angleterre, la rage du daim a seulement été observée pour la première fois par M. Cope, chef inspecteur de l'agriculture au conseil privé, qui a étudié les manifestations de la maladie apparue dans le parc de Richmond, pendant les années 1886-87. Son rapport au conseil privé, publié l'an dernier, complété par le rapport de M. Victor Horsley détaillant les inoculations expérimentales par lesquelles la nature de la maladie fut absolument prouvée, fournit une excellente description des symptômes et du cours de la maladie. Comme le dit M. Cope, les daims en Angleterre vivent dans des conditions que l'on ne rencontre nulle part ailleurs. Nous n'avons pas de larges forêts ; même nos parcs les plus étendus sont comparativement petits, et, comme conséquence, nos bêtes fauves ne sont qu'à moitié sauvages. Elles se laissent approcher de l'homme et des animaux. Donc, en Angleterre, un chien enragé a de bien plus grandes facilités pour mordre les daims qu'il n'en aurait dans d'autres contrées.

Il est impossible d'établir avec certitude le début de l'épidémie d'Ickworth. Vers la fin du mois d'avril, on a vu un chien enragé dans deux villages distants de plus de 20 kilomètres du parc, et éloignés l'un de l'autre du même nombre de kilomètres. Cet animal a été tué ; bien qu'on ne l'ait point vu à Ickworth, il est possible qu'il ait traversé le parc et qu'il ait mordu une daine qui venait de faire son petit, et qui, l'ayant à ses côtés, était incapable de se sauver ; il se pourrait aussi que, dans son désir de sauver sa progéniture, elle ait attaqué le chien.

Rien ne fut observé jusque vers le 20 juillet ; à cette époque le garde, trouvant plus de daims morts que l'on n'en rencontre à ce moment de l'année, fit des recherches à travers le parc, et, en un ou deux jours, il découvrit une mortalité qui ne faisait que croître.

Dans les parties du bois où les daims s'étaient retirés pour mourir à l'écart, il y avait un petit nombre de corps dans un état avancé de décomposition et beaucoup de cadavres récents. En faisant l'inspection du troupeau, on voyait chaque jour des animaux repoussés par leurs compagnons, montrant des symptômes de maladie, et mourant en quelques heures. Depuis la fin de juin jusqu'au 20 juillet on trouva 23 morts ; pendant la semaine suivante, un minutieux examen du parc montra 92 morts ainsi que de nombreux squelettes. La table statistique suivante donne le relevé des morts de semaine en semaine.

	Daines.	Jeunes daims.	Daims castrés.	Pricketts.	Total du troupeau des daines.	Total du troupeau des daims.
Jusqu'au 3 août . . .	12	43	3	3	31	0
Du 3 au 10 août . . .	19	43	4	4	34	0
Du 10 au 17 août . . .	12	25	4	4	39	0
Du 17 au 24 août . . .	16	26	0	»	42	12
Du 24 au 31 août . . .	24	42	2	»	38	9
Du 31 août au 7 sept.	13	9	1	»	23	14
Du 7 au 14 sept . . .	10	15	3	»	28	27
Du 14 au 21 sept . . .	2	10	0	»	12	7
Du 21 au 28 sept . . .	2	4	2	»	8	10
Du 28 sept. au 5 oct.	4	4	1	»	9	5
Du 5 au 12 oct. . . .	1	0	0	»	1	8
Du 12 au 19 oct. . . .	0	0	0	»	0	1
Du 19 au 26 oct. . . .	0	0	0	»	0	0
Du 26 oct. au 2 nov.	1 ¹	2	0	»	3	0
Du 9 au 16 nov. . . .	0	1	0	»	1	1

1. J'apprends par le garde chef de Ickworth qu'aucun animal n'est mort dans

Le rapport pour les semaines après le 17 août ne signale pas de différence entre les *prickets* et les daims adultes, et tous les daims sont compris dans la même catégorie; ceci néanmoins n'altère guère la précision réelle de ce tableau. Il se peut qu'un certain nombre de jeunes daims meurent dans la suite, non pas de rage, mais de la mauvaise nutrition, conséquence de la mort de leurs mères.

L'étude de la table ci-dessus prouve que pendant la première période de l'épidémie, c'est-à-dire depuis le commencement jusqu'au 17 août, il n'y eut pas de mort parmi les daims; la raison en est dans ce fait que, pendant la plus grande partie de l'année, les daims adultes restent à part et forment un troupeau ou des troupeaux séparés. Avec les femelles adultes il y a les jeunes, catégorie dans laquelle il faut comprendre les jeunes daines, les jeunes daims dans leur première année, les *prickets* ou jeunes daims dans leur seconde année et les *haviours* ou daims castrés. Or, la table montre que la maladie sur ce troupeau, que l'on peut appeler le troupeau des femelles, a atteint son maximum d'intensité pendant la semaine qui a pris fin le 24 août. La mortalité sur les daims adultes a commencé seulement cette même semaine et a atteint son plus haut point trois semaines après. Le 5 octobre, au moment où la rage a presque entièrement disparu parmi les daines, elle continue à affecter les daims.

Mais à ce moment, grâce à la surveillance exercée en séparant un grand nombre de daims du reste du troupeau et en tuant les animaux dès qu'ils montrent un symptôme de la maladie, la virulence de l'épidémie est grandement réduite, si bien qu'actuellement on peut dire qu'elle a pris fin.

Je passe maintenant aux caractères de la rage chez les daims. Déterminer la période d'incubation chez ces animaux, à moitié sauvages, est assez difficile. Chez un daim, isolé après avoir été mordu par une daine, le professeur Horsley trouva une période d'incubation de 19 jours. A Ickworth, M. Dadley, le garde-chef, qui m'a donné de nombreuses informations, trouva dans un cas 14 jours. La durée de la maladie, d'après le professeur Horsley, serait de trois à quatre jours. A Ickworth, depuis le

la portion séparée du troupeau à laquelle appartenait cette laine, depuis 20 jours. Ceci fixe la période d'incubation, dans ce cas, à plus de 20 jours. Cette daine a mordu beaucoup d'animaux, et, lorsqu'elle a été tuée, sa bouche était pleine de poils.

moment où l'animal quitte le troupeau en montrant quelques symptômes jusqu'au moment de sa mort, il s'écoule environ 30 heures.

On peut donner la description suivante des symptômes.

Le premier symptôme à noter pendant que l'animal ne s'est pas encore séparé du troupeau est une attitude particulière de la tête et du cou : le cou est tiré en arrière, peut-être grâce à des contractions opisthotoniques ; le daim renifle l'air et semble excité. Lorsque la rage a été diagnostiquée dans un troupeau, ce symptôme est celui qui ordinairement apparaît le premier, et l'animal qui en est affecté doit être détruit immédiatement.

Tant que l'animal reste avec le troupeau, c'est tout ce que l'on peut observer. Quand il devient absolument malade, il est chassé par ses compagnons, suivant le traitement appliqué par les daims à tout individu malade ou blessé ; alors on peut observer d'autres symptômes. En général, l'allure et le mode de progression fournit un signe très caractéristique. Le daim enragé part soudainement, court à une petite distance et s'arrête brusquement, regarde autour de lui d'une façon inquiète, ou se met à paître pour repartir de nouveau. A mesure que la maladie progresse, la course est de plus en plus irrégulière, le corps oscille de droite à gauche, l'animal chancelle et offre l'apparence de l'ivresse. Plus tard les jambes de derrière s'affectent, et il y a une parésie qui va en augmentant, accompagnée de temps à autre par des contractions toniques des muscles du dos. A ce moment, pendant que l'animal court, souvent les jambes de derrière manquent, et le daim tombe ; ou, lorsque l'animal n'est pas en mouvement, il prend une position dans laquelle les hanches s'abaissent, le dos s'incurve, les jambes de derrière s'étendent obliquement en arrière. Dans un certain nombre de cas, à Ickworth, la parésie a été le symptôme le plus marqué, augmentant jusqu'au moment où l'animal mourait de paralysie générale. Mais, dans la majorité des daims, a apparu cette forme de rage dans laquelle la parésie est associée aux spasmes téta-niques. L'animal se traîne en tombant fréquemment, il a des spasmes de la tête, du corps et des jambes, et il meurt en convulsions.

Dans la communication qui a paru dans le *British medical journal* du 12 octobre, je disais que tandis que les daines pa-

raissent présenter d'ordinaire la rage paralytique, les daims offrent plus de cas de la forme furieuse ; des recherches plus récentes faites à Ickworth m'amènent à la conclusion que cette appréciation demande quelques modifications. Je ne pense pas, à l'heure actuelle, qu'on puisse rien dire de général à ce sujet ; mes premières recherches sur ce point ont été faites à un moment où la maladie commençait à se manifester sur les daims. Alors, à la suite de mes recommandations, les gardes ont commencé à observer avec attention les symptômes caractéristiques de la rage. Avant cette période, il m'avait été impossible de découvrir un signe défini d'excitation anormale.

Des exemples typiques d'une pareille excitation ont été depuis notés à Ickworth, et se présentent spécialement avant le début des troubles de l'appareil moteur. Un très grand nombre de daims mordent avec fureur leurs pattes, leurs côtés ou leurs flancs, et après la mort on trouve de larges et récentes blessures produites par ces morsures. On a vu un animal poursuivre un lièvre ; une daine se jeter sur un garde qui a échappé en lui lançant deux pierres ; elle prit l'une de ces pierres avec fureur dans sa bouche et la rejeta de côté ; quant à l'autre, elle l'avalà. Un autre daim frappait violemment un petit arbuste (aubépine), cassant un grand nombre de branches. Il y eut des cas où l'animal sautait et mordait les branches des arbres. Le cas le plus intéressant de tous a été, je crois, observé par lord Francis Harvey qui, en compagnie du garde, a vu une daine se précipiter sur le troupeau, attaquer et mordre un grand nombre de ses membres avant de pouvoir être approchée et tuée.

Dans son rapport sur l'épidémie de Richmond, M. Cope insiste fortement sur un symptôme observé dans un grand nombre de nécropsies. Il trouve que dans beaucoup de cas, le front et l'espace compris entre les cornes étaient complètement dépourvus de poils, parce que les animaux frottent leurs têtes contre les troncs des arbres ou contre les poteaux. Ceci est arrivé très rarement à Ickworth. Cela s'explique : les daims d'Ickworth ont montré plus souvent la forme parétique de la rage, que la forme furieuse.

Il reste peu de choses à dire sur le diagnostic de la maladie. Quand il a été reconnu, dans le courant de juillet, qu'il y avait évidemment une maladie infectieuse sur les daims, peu ou point

de symptômes caractéristiques furent mentionnés. Les cadavres se décomposaient rapidement, et certains larges et longs bacilles ayant été trouvés dans la pulpe de la rate et dans les cultures faites avec cette pulpe, on déclara officiellement que cette maladie était l'anthrax. L'autopsie des corps m'a révélé d'abord qu'il y avait quelque chose rappelant l'anthrax : le sang était épais, non coagulé et très foncé ; la rate semblait plus large que de coutume, plus noire et plus molle ; le foie et les reins étaient congestionnés. Mais quand j'essayai de faire des cultures avec le sang ou la pulpe de la rate, j'eus toujours le même insuccès : ou bien la gélatine et la gélose restaient claires, ou bien j'avais une culture abondante des microbes de la putréfaction. M. H. Robinson, assistant du professeur de chimie à Cambridge, eut des résultats semblables. De plus, les lapins inoculés avec le sang, la pulpe de la rate ou ses cultures, résistaient à ces inoculations. Mais plus tard, quand nous avons été capables de nous rendre compte des symptômes, le professeur Roy et moi, et que nous avons posé le diagnostic de rage, l'inoculation intracranienne faite à un lapin par le professeur Roy, avec une émulsion du cerveau d'un cerf mort la veille, fut suivie 20 jours plus tard par la mort de l'animal en complète paralysie. Deux lapins inoculés intracranialement par le professeur Roy avec une émulsion du cerveau de ce premier lapin moururent paralysés, l'un en 17 jours, l'autre en 19 jours. Donc, par les symptômes et par l'expérimentation, il a été établi que l'épidémie d'Ickworth était de nature rabique.

A mon grand regret, je n'ai pas pu obtenir la permission d'essayer une inoculation protectrice suivant la méthode de Galtier et de Nocard et Roux.

Mes plus sincères remerciements sont dus au professeur Roy pour les conseils et l'aide qu'il m'a aimablement donnés pendant le cours de ces investigations ; à M. H. Robinson et au docteur C.-S. Kilner, de Bury-Saint-Edmund, ville près de laquelle Ickworth est situé. C'est à M. H. Robinson que je dois la nouvelle de l'apparition de la maladie ; sans le secours du docteur Kilner, il m'eût été difficile de mener à bien mes investigations dans le parc lui-même.

REVUES ET ANALYSES

SUR LA PROPRIÉTÉ BACTÉRICIDE DES HUMEURS.

REVUE CRITIQUE.

J. FODOR. La propriété destructrice du sang sur les bactéries, *Deutsche medicinische Wochenschrift*, 1887, n° 34, p. 745. — G. NUTTALL. Expériences sur les influences bactéricides de l'organisme animal, *Zeitschrift für Hygiene*, t. IV, 1888, p. 353. — F. NISSEN. Contributions à la connaissance de la propriété bactéricide du sang, *Zeitschrift für Hygiene*, t. VI, 1889, p. 487. — H. BUCHNER. Sur l'action bactéricide du sérum sanguin privé de cellules, *Centralblatt für Bacteriologie und Parasitenkunde*, V, p. 817, et VI, p. 1, 1889. — H. BUCHNER. Sur la nature précise de la substance bactéricide du sérum, *Centralb. f. Bact. u. Paras.*, VI, n° 21, p. 561. — O. LUBARSCH. Sur les propriétés bactéricides du sang et leur rapport avec l'immunité, *Centralb. f. Bact. u. Paras.*, VI, n° 18, 19, p. 481.

Dans le courant des trois dernières années, on s'est beaucoup occupé de l'influence qu'exercent le liquide sanguin, l'humeur aqueuse, et quelques autres milieux liquides de l'organisme sur la croissance et la vie de certains microbes pathogènes et saprophytes. M. *Fodor*, de Budapest, a été le premier à signaler le rôle bactéricide très prononcé du sang de lapins vis-à-vis des bactéries charbonneuses. En injectant des cultures de ces microbes directement dans les veines, ou bien en les ensemençant dans le sang retiré de l'organisme, M. *Fodor* avait pu se convaincre d'une destruction très rapide d'un grand nombre des bactéries introduites. Afin de s'assurer encore mieux de ce résultat, M. *Fodor* faisait des séries de cultures sur gélatine avec des bactéries plongées dans du sang pendant un temps plus ou moins long. A l'aide de cette méthode, il put constater qu'après deux heures de séjour dans du sang de lapin, des bactéries, primitivement en nombre énorme, étaient réduites au chiffre restreint de 300 à 8 bacilles.

Pour expliquer le fait que, malgré cette action bactéricide du sang sur les bacilles du charbon, le lapin reste néanmoins fort sensible à cette maladie, M. *Fodor* admet que ce sont les organes parenchymateux qui permettent aux bactéries d'échapper à l'influence nocive

du sang et de s'y développer tranquillement jusqu'à la mort du lapin infecté.

Les expériences de M. *Fodor* ont été reprises sur une échelle beaucoup plus étendue par M. *Nuttall*, dans un travail fait dans le laboratoire de M. *Flügge* à Breslau.

Après avoir constaté que les bactéries périssent dans des gouttes suspendues de sang et d'humeur aqueuse, M. *Nuttall* a fait plusieurs séries d'expériences sur la propriété bactéricide du sang désébriné de différents animaux (lapins, souris, pigeons, moutons, chiens), du liquide d'un exsudat pleurétique de l'homme, de l'humeur aqueuse et du liquide péricardique du chien et du lapin, vis-à-vis de la bactéridie charbonneuse, du *Bacillus subtilis*, du *B. Megaterium* et du *Staphylococcus pyogenes aureus*. Tandis que cette dernière espèce résistait parfaitement à l'action du sang, toutes les autres bactéries citées, et surtout le bacille charbonneux, périssaient plus ou moins totalement après un court séjour dans le sang et les autres humeurs animales. Pour juger de la puissance de cette action bactéricide, citons l'expérience de M. *Nuttall* dans laquelle une petite quantité de sang d'un lapin a détruit au bout d'une heure, en totalité, 45,000 bacilles introduits. Il faut du reste ajouter que cette action a présenté beaucoup de variations, suivant des circonstances qui ont pour la plupart échappé à l'observation.

Comme règle générale, M. *Nuttall* a pu constater que la faculté bactéricide du sérum ne persiste que pendant peu de temps. A partir de quatre heures après que les microbes ont été ensemencés dans le sang, celui-ci perd sa propriété de tuer les bactéries et leur sert au contraire de milieu nutritif favorable. Le nombre des microbes, très diminué pendant les premières heures d'action du sang, va toujours en croissant après la cessation de la période microbicide.

M. *Nuttall* a constaté également qu'un chauffage de courte durée du sang à une température de 52-55° lui enlève totalement sa propriété bactéricide.

Les résultats principaux de M. *Nuttall* ont pu être confirmés et élargis par des recherches, faites indépendamment par MM. *Nissen* et *Buchner*. Le premier de ces observateurs, qui a, comme M. *Nuttall*, exécuté son travail sous la direction de M. *Flügge*, a démontré avant tout qu'un coccus, vivant dans l'eau de source et désigné sous le nom de *coccus aquatilis*, pérît au bout de 5 à 10 minutes dans le sang désébriné de lapin ou de chien. La destruction du vibrion du choléra asiatique est un peu plus lente, car elle exige l'action du sang pendant 20 à 40 minutes, tandis que le bacille typhique persiste jusqu'à deux heures. Cette destruction est totale, si on ensemence des quantités de 50 à 100,000 bactéries dans sept ou dix gouttes de sang environ.

Au-dessus de ce dernier chiffre le pouvoir microbicide du sang devient de plus en plus restreint.

M. Nissen a vu aussi que le chauffage prolongé pendant 20 à 30 minutes, à une température de 54 à 58° C., détruisait la faculté microbicide du sang.

Dans les expériences où cet observateur ensemençait, dans du sang d'un animal auquel il avait injecté peu de temps auparavant une grande quantité d'une espèce de bactéries, un mélange de ces bactéries avec une autre espèce, la propriété microbicide du sang diminuait pour l'espèce inoculée: Ainsi, chez un lapin auquel on avait fait préalablement une injection intra-veineuse du *Bacillus aquatilis*, M. Nissen a retiré du sang qui estensemencé simultanément avec le même bacille et le vibrion du choléra. Ce dernier est détruit à la façon ordinaire, tandis que le *B. aquatilis* disparaît en beaucoup moins grande quantité. Inversement le sang détruisait beaucoup moins le microbe du choléra que le *B. aquatilis*, si c'était le premier qui était injecté auparavant dans les veines.

A la fin de ses recherches, M. Nissen prouve que le sérum sanguin du cheval exerce la même action bactéricide que le sang, et démontre encore que les microbes accélèrent la coagulation de la fibrine, se rapprochant en cela des leucocytes.

Comme une analyse des deux notes de M. Buchner a déjà paru dans le n° 9 de ces *Annales*, je me bornerai à rappeler au lecteur les résultats fondamentaux de ce savant. Après s'être assuré de la propriété bactéricide du sang de lapins et de chiens vis-à-vis de plusieurs espèces de bactéries, M. Buchner a pu constater que cette propriété réside dans le sérum qui, par lui seul, est en état de détruire un nombre fort grand, quoique non illimité, de bacilles typhiques et d'autres microbes. Mais, tandis que le sérum des lapins et des chiens exerce ce pouvoir à un très haut degré, celui du bœuf et du cheval ne présente aucune trace de cette propriété bactéricide.

M. Buchner a confirmé également ce fait que le sang, après avoir détruit un nombre considérable de microbes, devient pour ceux-ci un milieu très favorable, et donne finalement de belles cultures. Pour expliquer ce fait, paradoxal au premier abord, M. Buchner admet dans le sang deux influences opposées : tant que les hématies restent intactes, le sang manifeste pleinement son action bactéricide; mais une fois que les globules rouges périssent dans le liquide, leurs parties dissoutes fournissent l'aliment nécessaire à la propagation des microbes, et ceux-ci commencent à se multiplier plus ou moins abondamment. Comme preuve de cette théorie, M. Buchner cite des expériences qui démontrent que le sang dont les hématies sont dissoutes à

l'aide de gels et de dégels répétés, perd complètement sa propriété microbicide.

Il y a un point de grande importance sur lequel M. *Buchner* diffère de ses prédécesseurs. Tandis que M. *Nuttall* n'a vu la propriété bactéricide du sang se conserver que pendant quelques heures, dans les expériences de M. *Buchner* elle se maintenait dans une proportion considérable encore après 15 et 20 jours de séjour dans la glace.

Après avoir démontré que la propriété bactéricide réside non dans les éléments cellulaires du sang, mais bien dans le sérum, M. *Buchner* a entrepris une série de nouvelles expériences, afin de déterminer à quelle substance du liquide sanguin appartient cette propriété importante.

Une tentative pour déterminer cette substance à l'aide de la dialyse n'ayant pas donné de résultat positif, M. *Buchner* arriva à la conclusion que ce sont les matières albuminoïdes du sérum qui occasionnent la mort des bactéries. Mais, pour agir, ces substances ont besoin d'une certaine proportion de sels, et la suppression de ces sels occasionne la perte de la propriété microbicide du sérum. Pour M. *Buchner*, « l'état actif des matières albuminoïdes du sérum constitue un phénomène *sui generis* », qui est corrélatif avec l'état vivant de ce liquide et ne peut pas être pour le moment déterminé d'une façon plus précise. Des expériences de M. *Buchner* même, il s'ensuit que cet état vivant en dehors de l'organisme se prolonge quelquefois jusqu'à vingt jours.

Tous les auteurs cités sont unanimes à considérer la propriété bactéricide du sang et d'autres humeurs animales comme jouant un rôle considérable dans les phénomènes de l'immunité. Pour quelques-uns (comme M. *Nuttall* et M. *Nissen*), cette propriété rend inutile l'intervention des phagocytes, tandis que, d'après M. *Buchner*, ces cellules accomplissent aussi un rôle, quoique moins important que celui exercé par le sérum. Ce savant cherche même à établir une théorie de l'immunité, d'après laquelle ce phénomène serait dû à une propriété de l'organisme de conserver à l'infini l'état d'incubation¹, c'est-à-dire le maintien de la faculté microbicide des humeurs. Ainsi pour M. *Buchner*, un animal non réfractaire ne posséderait cette faculté que dans la période d'incubation, tandis que chez un animal naturellement indemne ou vacciné, la propriété bactéricide persisterait définitivement.

Dans ma critique du travail de M. *Nuttall*², j'ai déjà invoqué le

1. *Immunität und Immunisirung*, dans *Münchener medic. Wochenschr.*, 1889, nos 2 et 3.

2. *Archives de Virchow*, 1888, novembre. Une analyse de ce travail a été donnée dans le t. II de ces *Annales*.

fait que, contrairement aux données expérimentales de M. Nuttall, obtenues sur l'humeur aqueuse extraite de l'organisme de lapins, les bactéridies pullulent très bien dans ce milieu, et l'inoculation dans la chambre antérieure de l'œil est un procédé très sûr pour donner le charbon.

Récemment M. Lubarsch¹ a entrepris une série de recherches spéciales afin d'établir le rôle de la propriété bactéricide du sang dans l'immunité. Après avoir confirmé les données principales de ses prédecesseurs sur l'action microbicide du sang extrait de l'organisme, M. Lubarsch a prouvé par des expériences directes que cette action ne correspond nullement avec les phénomènes de l'immunité. Ainsi, tandis qu'une goutte de sang extrait d'un lapin était en état de détruire plus de sept millions de bactéridies, un nombre beaucoup plus restreint, de 16,400 bacilles injectés dans la veine, était déjà suffisant pour donner le charbon mortel au même lapin. Un autre lapin, dont le sang a détruit en dehors de l'organisme plus de 53,000 bactéridies, succomba au charbon, à la suite d'une inoculation intraveineuse de 16,500 bacilles.

Pour expliquer ce résultat qui paraît paradoxal au premier abord, M. Lubarsch émet une théorie rappelant beaucoup celle de M. Fodor. Il admet en effet que les bactéries, rencontrant dans le sang des vaisseaux une influence nocive, se réfugient dans la rate, le foie et la moelle des os, où elles trouvent des conditions beaucoup plus favorables à leur développement. Ainsi le pouvoir bactéricide du sang, propre aux animaux non réfractaires, trouverait son contre-poids dans les organes parenchymateux.

Si on envisage l'ensemble des faits si laborieusement et si consciencieusement recueillis par les auteurs cités, on pourra facilement se convaincre que la propriété bactéricide des humeurs ne correspond nullement aux phénomènes de l'immunité. Ainsi les bactéridies sont détruites en grande quantité par le sang des lapins (animaux très sujets au charbon) et en nombre beaucoup moindre par celui d'un mouton vacciné (expériences de M. Nuttall). Le sang du lapin et du chien se comporte à peu près de la même façon vis-à-vis les bactéries (d'après MM. Nissen et Buchuer), quoique la réceptivité du chien et du lapin soit bien différente. Tandis que le sang du lapin détruit si facilement la bactéridie, il n'a aucune influence nocive sur le *Bacillus fluorescens liquefaciens* ou le *B. aquatilis* (Nissen) qui ne sont pas du tout pathogènes. Le sérum du bœuf et du cheval sont en général privés de toute propriété bactéricide, etc.

1. Dans cette revue je ne traiterai que de la partie du travail de M. Lubarsch, qui concerne la propriété bactéricide des humeurs. Ses objections contre la théorie des phagocytes seront analysées dans un autre article.

Il devient donc impossible de soutenir la thèse qui attribue à la faculté bactéricide des humeurs le rôle principal dans l'immunité. Ceci concorde parfaitement avec le fait, déjà bien connu et confirmé dernièrement par M. Lubarsch, que les spores de bactéries germent dans le sang du chien (animal plus ou moins réfractaire au charbon), et y donnent des cultures de ce microbe. M. Buchner avoue ne pas avoir même risqué des expériences sur le pouvoir sporicide du sérum.

L'auteur que je viens de citer s'est déjà posé la question de savoir si, dans la destruction des microbes dans le sang, il n'y a pas une certaine part d'influence qu'il faut attribuer à l'état de concentration des humeurs bactéricides. En résumant les données sur ce sujet, il conclut par la phrase suivante :

« L'influence nocive du sérum sur les bactéries ne peut donc pas être due exclusivement à l'effet de concentration ; il s'agit ici de quelque action spécifique. » Il serait néanmoins très intéressant de déterminer la part que joue ce facteur purement physique, d'autant plus qu'il existe des phénomènes analogues dans la nature. On sait, d'après les expériences de MM. Wolfhügel et Riedel, que le vibron du choléra asiatique, introduit dans l'eau, périt en grande proportion, mais qu'un petit nombre d'individus résiste à cette action destructive d'un milieu nouveau, et finit par se propager plus ou moins abondamment. M. Gruber a également constaté que ce vibron se comporte de la même façon dans les liquides putréfiés. Après une période de destruction, il s'adapte aux conditions nouvelles d'existence, et se propage dans un milieu qui lui était d'abord défavorable. En changeant brusquement l'eau aux infusoires, on observe souvent une forte mortalité, tandis qu'il est facile d'habituer ces protozoaires à des changements successifs du milieu liquide ambiant. Il faut noter ici le fait que les bactéries, après une période de dépérissement, s'accommodeent du milieu nouveau, que ce soit le sang ou même le sérum, liquide pour lequel on ne peut plus invoquer l'intervention d'une qualité nutritive surajoutée (comme celle des globules rouges dissous).

On peut encore citer le rôle destructif du liquide sanguin vis-à-vis des hématies d'autres espèces animales. De même que les diverses bactéries se comportent d'une façon différente dans l'humeur sanguine, de même les globules rouges de certains animaux périssent inégalement vite sous l'action destructive d'un sang étranger. Ainsi les hématies des lapins se dissolvent beaucoup plus facilement que celles des chiens et des chats introduites dans le sang d'autres mammifères. Certaines bactéries résistent plus ou moins à l'action du sang suivant qu'il vient de tel ou tel animal ; les hématies, elles aussi, se comportent d'une manière différente selon l'origine du sérum dans lequel on les plonge. Le

sérum du chien, par exemple, tue les hématies beaucoup plus vite que celui du cheval ou du lapin.

En examinant les méthodes de tous les auteurs qui se sont occupés de la propriété bactéricide des humeurs, nous verrons bien qu'ils n'ont pas suffisamment tenu compte de l'influence du changement brusque de milieu qu'ils imposent aux microbes. Ainsi MM. *Vuttall et Lubarsch* introduisaient dans le sang des émulsions de rates charbonneuses dans une solution de chlorure de sodium, M. *Nissen* ce servait dans le même but de cultures sur gélatine, et M. *Buchner* de cultures dans des milieux liquides. Aucun de ces expérimentateurs n'a opéré avec du sang charbonneux, ce qui eût présenté un avantage sérieux, d'abord parce qu'en introduisant dans le sang des microbes cultivés dans ce même milieu, on évite ainsi l'influence du changement trop brusque du liquide ambiant, et ensuite parce que dans le sang charbonneux les microbes sont, dans la plupart des cas, distribués d'une manière beaucoup plus égale que dans les cultures. Partant de ce point de vue, je me suis mis à étudier la propriété bactéricide du sang défibriné de lapins vis-à-vis des bactéries introduites par du sang d'animaux charbonneux. Dans toutes ces expériences, le résultat était constant : le sang des lapins non réfractaires ou réfractaires au charbon ne détruisait jamais les bactéries provenant du sang de lapins ou de cobayes charbonneux. Je me propose de décrire à un autre moment ces expériences, qui démontrent le rôle important que joue la méthode d'expérimentation dans la recherche de la manière d'être des microbes dans les humeurs animales¹.

Parmi les objections contre la théorie des phagocytes, on a souvent mis en avant la possibilité d'une influence purement humorale qui détruirait les microbes ou préparerait leur destruction définitive dans les cellules. Il est tout naturel qu'après avoir constaté l'existence d'une propriété bactéricide des humeurs, on lui ait attribué ce rôle que, pendant si longtemps, on ne savait à qui donner. Mais plus on s'avancait dans l'étude de cette propriété, plus il devenait évident qu'elle ne se trouve pas en rapport avec les phénomènes de l'infection et d'immunité, ce qui fournit une raison de plus pour ne pas négliger le rôle important des éléments cellulaires. Encore dois-je ajouter qu'en affirmant l'exclusion complète des leucocytes dans l'action du sérum vis-à-vis des bactéries, les auteurs cités n'ont pas tenu compte de l'existence dans le sérum préparé de substances mises en liberté à la

1. En envisageant tous ces résultats sur la différence de la propriété bactéricide du sang défibriné, non chauffé d'un côté, et du sang défibriné chauffé, ou du sang intraveineux de l'animal vivant de l'autre, il ne faut pas oublier les différences que peuvent présenter ces milieux sous divers rapports.

suite de la destruction des leucocytes. On a constaté à plusieurs reprises qu'en sortant de l'organisme, un nombre considérable de ces cellules éclate, et rejette son contenu dans le liquide environnant.

EL. METCHNIKOFF.

SUR LES ANTISEPTIQUES.

REVUE CRITIQUE.

R. KOCH. *Mittheilungen a. d. K. Gesundh.*, t. I, p. 234. — VIRCHOW et HAUSMANN. Assainissement et canalisation de Berlin, I, p. 152. — GUTTMANN. *Virchow's Archiv*, t. 107, p. 459. — ESMARCH. *Zeitschr. f. Hyg.*, t. V, p. 67. — SCHELL et FISCHER. Sur la désinfection des crachats des phthisiques, *Mittheil. d. k. Gesund.*, t. II, p. 131. — GEPPERT. Sur la question des antiseptiques, *Berl. Klin. Woch.*, 36, 1889. — JAEGER. Recherche sur la puissance de différents moyens chimiques de désinfection, agissant pendant une courte durée, *Arbeiten a. d. k. Gesund.*, t. V, 1889. — WORONZOFF, WINOGRADOFF et KOLESNIKOFF. Influence des désinfectants sur le contagé du charbon. *Centralbl. f. Bact.*, 1887. — YERSIN. Action de la chaleur sur le bacille tuberculeux, *Ann. de l'Institut Pasteur*, t. II, p. 60. — HUEPPE. Sur les propriétés désinfectantes et antiseptiques de l'aseptol, *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1886. — C. FRAENKEL. Les propriétés désinfectantes du crésol, *Zeitschr. f. Hyg.*, 1889. — BEHRING. Sur l'estimation de la valeur antiseptique des préparations chimiques, avec examen spécial des certains sels de mercure, *Deutsche med. Woch.*, 1889, n°s 41, 42 et 43.

L'étude des antiseptiques se complique de jour en jour. J'avais essayé en 1883, dans ma Microbiologie, de montrer qu'elle était loin d'être aussi simple qu'on le croyait généralement à cette époque. On m'avait accusé de compliquer inutilement la question, de la faire sortir du domaine pratique qui était le sien, pour en faire une question scientifique. Mes modestes exigences n'ont rien perdu de leur valeur, mais elles sont bien dépassées aujourd'hui, et nous voyons intervenir dans la définition d'un antiseptique une foule de notions subtiles que nous n'y apercevions pas autrefois.

Là-dessus, les praticiens vont encore hocher la tête. Que nous importent, diront-ils, toutes vos subtilités? Dites-nous seulement comment nous pouvons désinfecter un navire, une salle d'hôpital, un vêtement

contaminé, une plaie, sans quoi nous serons obligés de le chercher nous-mêmes. Cherchez, répondent à leur tour ceux qui connaissent les difficultés de la question, cherchez, et vous ne trouverez pas. C'est une turlutaine que de vouloir se passer d'un examen scientifique sérieux dans une question délicate, que de confondre la théorie avec ses applications, et de demander à la pratique ce que la science refuse. Elle vous répondrait si la réponse était facile ; quand elle se réserve et se recueille, c'est qu'il le faut. A chercher à se passer d'elle, les études sur les antiseptiques n'ont gagné que de s'encombrer de résultats qui se contredisent les uns les autres, et entre lesquels on ne peut faire un choix, précisément parce qu'ils ont été souvent obtenus en dehors des conditions d'une étude précise. Il faut donc abandonner cette méthode, scruter avec de plus en plus de soin le phénomène, faire de la science, en un mot. Quand elle sera faite, les applications viendront toutes seules, et se feront avec une sécurité qui leur a manqué jusqu'ici.

C'est au moins cette conviction qui nous pousse à entretenir nos lecteurs de quelques travaux récents sur les antiseptiques. Bien qu'ils aient, comme on le verra, des objets assez divers, ils s'éclairent les uns les autres, et, soit en les rapprochant, soit en les mettant en opposition, nous en tirerons des notions intéressantes.

Étudions d'abord les questions de méthode. Tout le monde sait qu'on a été conduit à renoncer peu à peu aux méthodes anciennes dans lesquelles, sous prétexte de pratique, on essayait l'action des antiseptiques sur des mélanges variables de bactéries inconnues, telles que celles qui peuvent se développer dans de l'eau de foin ou du bouillon, exposés à l'air, ou ensemencés avec des poussières quelconques. On a vu tout de suite que, vis-à-vis d'un antiseptique donné, chaque espèce avait sa faculté de résistance, et qu'il fallait opérer avec des cultures pures.

C'est ce qu'a fait M. Koch en imbibant de la culture un fil de soie qu'il plongeait, avant ou après dessiccation, dans un bain d'antiseptique, et qu'il lavait ensuite avant de l'introduire dans le bouillon nutritif. Une autre méthode, aussi souvent employée que la précédente, consiste à faire un mélange de l'antiseptique et de la culture, et après le temps voulu de contact, à prélever une prise d'essai qu'on ensemence dans un milieu favorable.

L'inconvénient de ces deux méthodes, c'est qu'on transporte dans ce milieu, en même temps que les germes de microbes traités par l'antiseptique, un peu de cet antiseptique, dont la présence peut gêner le développement du microbe. La chose est évidente pour la seconde méthode, et il faut savoir gré à M. Yersin d'avoir éliminé, dans la

mesure du possible, cette cause d'erreur, en soumettant la prise d'essai à un lavage préalable dans de l'eau stérile, avant de la soumettre à l'ensemencement.

Pour la méthode de Koch, la cause d'erreur est moins apparente, car on lave le fil avec un jet d'eau stérile avant de le porter sur de la gélatine nutritive. Mais M. Geppert fait observer avec raison que ce lavage est souvent illusoire. Il suffit, d'après M. Koch lui-même, de 1/100,000 de sublimé dans une solution pour y entraver la culture du bacille charbonneux. D'un autre côté M. Koch a trouvé qu'il suffisait de plonger quelques instants, dans une solution de sublimé à 1/1,000, un fil chargé de spores charbonneuses pour le stériliser. Mais ce fil, qui sort d'une solution à 1/1,000, a besoin d'être bien soigneusement lavé pour ne pas apporter avec lui la dose minime de sublimé suffisante pour entraver la culture. On est donc exposé à croire mortes, parce qu'elles ne se développent pas, des spores bien vivantes, mais générées par l'antiseptique qu'elles ont apporté avec elles du bain où on les a plongées.

On croit d'ordinaire se mettre à l'abri de cette cause d'erreur en semant une culture fraîche sur ce milieu qui est resté stérile. Si elle s'y développe, on conclut que le milieu est encore bon, et que par suite c'était la semence antiseptisée qui était morte. Mais rien n'est moins sûr que cette conclusion, car cette semence, sans être morte, pouvait être assez affaiblie pour ne pas pousser en présence d'une dose d'antiseptique qui est indifférente à une semence saine et bien portante.

Outre cette cause d'erreur, M. Geppert en signale une autre, celle-ci relative à la méthode dans laquelle on mélange directement l'antiseptique et le liquide de culture. C'est que ce dernier renferme souvent des amas volumineux, des glœas de microbes dont l'intérieur et l'extérieur ne subissent pas la même action. Il est clair que la cause d'erreur pourra être surtout très active avec les antiseptiques qui déterminent la formation d'un précipité albumineux, comme c'est le cas pour beaucoup. Aussi M. Geppert soumet-il toutes ses cultures, avant de les étudier, à une filtration au travers d'une bourre de coton ou de verre, pour en éliminer tout ce qui dépasse un certain degré de grosseur.

Voici alors le procédé original qu'il met en œuvre pour montrer l'influence de l'antiseptique apporté par la semence dans le milieu nutritif. Après avoir fait un mélange de spores charbonneuses, sortant du bichlorure de mercure, avec quelques gouttes d'eau, il en prélève une gouttelette qu'il porte dans de la gélatine nutritive. Il ajoute ensuite à ce mélange assez de sulfhydrate d'ammoniaque pour y précipiter tout le mercure que la semence aurait pu y apporter, et y reprend une nouvelle gouttelette qu'il ensemence comme la première. Les résultats sont très différents dans les deux cas.

Avec la gouttelette qui n'a pas été débarrassée de tout son sublimé, les résultats sont du même ordre que ceux de M. Koch : c'est après 7 minutes de contact avec la^esolution à 1/1.000 qu'elle ne donne plus de culture. Mais l'autre ne reste stérile que si le contact a duré plus d'une heure, et il est même arrivé, une fois sur cinq essais, que des spores, libérées de tout contact avec le mercure, se sont montrées fécondes après 24 heures de séjour dans l'antiseptique.

Voilà donc que les spores charbonneuses résistent beaucoup mieux à l'action du bichlorure de mercure qu'on ne l'avait cru jusqu'ici, et il est clair, *a priori*, que nous sommes exposés à des surprises analogues avec les autres antiseptiques. On ne peut même pas dire que l'effet de cette cause d'erreur soit d'autant plus grand que l'antiseptique est plus puissant, car tout est relatif. Si un fil qui sort d'une solution de sublimé à 1/1.000 emporte avec lui assez de sel, malgré le lavage, pour arrêter le développement des spores dont il est chargé, il risque, en sortant de l'acide phénique à 5 0/0, d'emporter avec lui 50 fois plus de cette substance, et d'être encore gêné par elle, bien qu'elle soit moins active que le bichlorure, dans le milieu où on l'ensemencera. Il est donc certain que dans toutes les expériences faites jusqu'ici, on a superposé, dans une proportion inégale, l'effet de l'immersion d'une durée connue dans un antiseptique, et l'effet variable et de durée inconnue qu'exerçait la petite quantité d'antiseptique introduite dans le milieu de culture. Conclusion : il est nécessaire d'éliminer cette cause d'erreur, si on veut avoir des résultats précis.

Voici une nouvelle cause d'incertitude. Nous avons toujours raisonné jusqu'ici comme si un microbe était toujours semblable à lui-même, vis-à-vis de l'influence qu'il éprouve de la part des antiseptiques. Il serait bien étonnant qu'il en fût ainsi. Les microbes d'une même culture pure sont très inégalement résistants vis-à-vis de la chaleur, de la lumière, de toutes les influences nocives qu'on a essayées sur eux. Il n'y a aucune raison pour qu'il n'en soit pas de même vis-à-vis des antiseptiques. En fait, Esmarch, en cherchant à expliquer les contradictions des résultats de Koch et de ceux de Guttmann, au sujet de la résistance des spores charbonneuses vis-à-vis des solutions à 5 0/0 d'acide phénique, les a attribuées à des différences dans la nature des spores, dont quelques-unes mourraient après 4 jours de contact avec cette solution, et d'autres en exigeaient 40. C. Fraenkel a vu à son tour que cette résistance était une propriété héréditaire de race, et qu'on pouvait obtenir des races présentant presque de la constance sous ce rapport. Il a eu soin naturellement, dans ses expériences, que nous retrouverons plus loin, de choisir la race la plus résistante, capable de supporter plus de 40 jours l'action d'une solution à 5 0/0 d'acide phénique. D'après ses essais, cela correspond à une résistance de 40 mi-

nutes dans le sublimé à 1/2,000, de 20 minutes dans le sublimé à 1/1,000.

Les différences qu'on relève ainsi, entre les divers individus d'une même culture, ne sont pas hors de proportion avec celles qu'on peut observer dans l'action de la lumière ou de la chaleur, et bien qu'*a priori* nous n'ayons pas le droit d'admettre que la grandeur de la résistance est proportionnelle à sa durée, il suffit qu'elle soit variable pour nous faire apercevoir une cause d'incertitude qui a certainement sévi sur les travaux anciens, et à laquelle devront désormais échapper les expériences d'antisepsie, pour être comparables.

Les résultats qui précèdent sur les variations et les caractères héréditaires de la résistance n'impliquent pas du tout, remarquons-le tout de suite, que toutes les spores de ces diverses cultures inégalement résistantes soient identiques entre elles. Ce sont les plus résistantes qu'on retrouve vivantes après chaque essai, mais la dose d'antiseptique qui les a laissées vivre a pu tuer, dans la même culture, des spores moins bien protégées. C'est un point qu'on oublie trop souvent quand on parle de la virulence d'une culture. Elle n'est souvent pas le fait de la culture dans son ensemble, mais celui de quelques-uns des êtres qui la composent. En tout cas, ces différences individuelles, qui se sont révélées ailleurs, reparaissent dans les essais de M. Geppert. A mesure qu'il prolonge, sur une culture donnée, l'action d'une dose donnée d'antiseptique, il voit diminuer de plus en plus le chiffre des colonies obtenu par sa méthode, c'est-à-dire en transportant sur une gélatine nutritive une même quantité de semence traitée par un sulfure alcalin. La mort n'est donc pas ici un phénomène brusque, et ce n'est que peu à peu qu'elle atteint les diverses cellules.

La ressemblance entre les effets de la chaleur et ceux des antiseptiques se poursuit si on porte l'étude sur le terrain de la virulence. M. Roux a montré (ces *Annales*, t. I) que les spores de bactéridie, traitées par la chaleur, avaient en apparence perdu leur virulence, parce qu'elles ne tuaient pas les animaux auxquels on les inoculait, mais elles ne les vaccinaient pas, et leurs cultures redevenaient aussitôt virulentes. Il n'y avait donc pas, à proprement parler, d'atténuation véritable. Les spores charbonneuses, traitées par les antiseptiques et inoculées à des animaux sensibles, semblent aussi rester inoffensives, et se rapprocher ainsi des spores affaiblies par l'action de la chaleur. Mais M. Geppert montre qu'elles tuent au contraire très bien l'animal auquel on les inocule, si on les débarrasse au préalable de leur sublimé au moyen du sulphydrate d'ammoniaque. La raison qui les empêche de pousser dans les tissus de l'animal est donc la même que celle qui les empêche de peupler un milieu nutritif nouveau. A côté de leur faiblesse acquise, il y a l'action de l'antiseptique qui les accompagne,

si bien que lorsqu'on les inocule en suspension dans l'antiseptique pour exagérer l'action de ce dernier, on peut avoir des désinfections en apparence très rapides. Ainsi, il suffit quelquefois d'une ou deux minutes de contact des spores avec une solution de sublimé à 1 millième pour que l'inoculation du mélange à un cobaye reste sans effet. Mais si après une heure de contact, on élimine le sel mercuriel par l'action du sulfhydrate d'ammoniaque, on retrouve les spores virulentes. M. Geppert les a même vues tuer un cobaye après 24 heures de contact avec l'antiseptique, et alors, chose singulière, qu'elles ne pouvaient plus peupler un milieu artificiel à la gélatine, dans lequel on les ensemençait.

Il y a dans ce dernier résultat, qui s'est produit plusieurs fois, quelque chose de paradoxal. On comprend difficilement qu'une spore qui peut se développer chez un cobaye malgré la résistance vitale, n'y réussisse pas dans un milieu inerte, si ce milieu est convenablement préparé. Peut-être y a-t-il là une influence des milieux à la gélatine, bien moins favorables, on le sait, que les bouillons nutritifs. Mais M. Geppert n'insistant pas sur l'explication, nous l'imiterons, et nous nous contenterons de tirer de ce qui précède la conclusion que ce n'est qu'au bout d'un temps beaucoup plus long qu'on ne pouvait le croire, que la spore bactérienne, exposée à l'action d'un antiseptique, devient réellement incapable de tuer un animal. M. Geppert n'a pas essayé si ses animaux qui avaient résisté étaient ou non vaccinés, et il ne dit pas bien précisément qu'il n'y a pas d'atténuation, mais quand on voit des spores donner encore des cultures virulentes après 8 minutes de contact avec une solution de sublimé au millième, on est conduit à penser qu'il n'y a pas plus d'atténuation véritable ici que sous l'action de la chaleur. Pour avoir des races atténées, il faut faire agir la vie en même temps que l'antiseptique, faire des cultures dans des milieux légèrement antiséptisés, comme MM. Roux et Chamberland l'ont fait avec le bichromate de potasse ou l'acide sulfurique.

On voit combien se complique, à mesure que nous y pénétrons, une question en apparence très simple. Nous n'avons pas fini. Jusqu'ici nous sommes restés sur le terrain des faits généraux. M. Geppert a, en effet, retrouvé dans l'action de l'acide phénique à des doses variables les effets que nous venons de signaler à propos du sublimé. Mais, si nous entrons dans le domaine des faits particuliers à chaque antiseptique, nous verrons que chacun obéit, pour ainsi dire, à des lois spéciales. Cette étude promet donc d'être compliquée. La seule manière de nous retrouver dans ce dédale est d'étudier ces lois, de tâcher d'y saisir un certain nombre de traits communs, et de rapprocher ainsi les antiseptiques qui se ressemblent, de faire, en un mot, dans la mesure

du possible, une classification rationnelle de ces antiseptiques, en prenant pour guide l'étude de leurs propriétés.

Je n'ai pas besoin de dire qu'un aussi vaste problème n'est pas encore résolu. A peine s'il est encore bien compris. Il existe pourtant dans la science quelques éléments de solution qu'il est utile d'essayer de confronter les uns avec les autres. Dans l'impossibilité de parler de tout sans faire de cette revue des antiseptiques un véritable volume, nous allons choisir un certain nombre de substances sur lesquelles des travaux récents vont nous permettre de nous faire une opinion.

Prenons d'abord le groupe des substances alcalines, potasse, soude et chaux. On sait qu'elles figurent, sous diverses formes, dans les prescriptions de nombreux conseils d'hygiène et commissions sanitaires. Le badigeonnage à la chaux passe depuis longtemps comme un moyen excellent de désinfection des murailles, et il y a longtemps aussi que MM. Virchow et Haussmann, dans leur étude sur le procédé Suvern, ont montré que la chaux avait la propriété d'englober les microbes d'une eau d'égout dans le précipité qu'elle y forme. De plus, ils avaient vu que la désinfection ainsi obtenue était passagère, et que l'eau clarifiée se peuplait à nouveau. De son côté, M. Koch avait trouvé l'eau de chaux très peu efficace sur les spores du charbon. En revanche, Liborius avait vu qu'à la dose originale de 0,007 0/0, la chaux stérilisait en 24 heures une eau renfermant, par centimètre cube, un million de germes de la fièvre typhoïde, et, à la dose de 0,024 0/0, une eau renfermant de même 12 millions de germes du choléra. Ces résultats divers ont mis l'eau de chaux à l'étude, et M. Jaeger lui a consacré un assez long travail.

Ce travail a pour objet, comme l'indique son titre, de trouver des moyens de désinfection rapides, applicables dans la pratique et efficaces. Le badigeonnage est un de ces moyens. Mais il porte d'ordinaire sur des microbes très variés, tels que ceux qu'on trouve sur les murs d'un lazaret, ou les cloisons d'un navire. M. Jaeger a compris qu'on ne pouvait faire d'études fructueuses qu'en s'éloignant en ce point des conditions de la pratique, et en opérant sur des espèces de microbes déterminées. Il imbibé un fil d'une culture pure, l'applique sur une planchette de bois, et, après l'avoir laissé sécher, il le badigeonne à 1, 2 ou 3 reprises avec l'antiseptique à diverses doses. Au bout de quelque temps de contact, il reprend le fil, il lui fait subir un lavage sommaire en l'enfonçant, à l'aide d'un couteau flambé, dans un milieu de culture demi-solide, gélatine ou pomme de terre suivant les cas. Il le reporte en un autre point, pour voir s'il s'y fait une culture. Quand le microbe étudié est pathogène, il fait aussi des tentatives d'inoculation.

Il est clair que cette méthode relève un peu des objections mises

en lumière par M. Geppert. Le lavage peut être insuffisant pour éliminer l'action de l'antiseptique dans le milieu de culture. On trouve en outre, dans le travail de M. Jaeger, trop peu de détails sur des conditions expérimentales qui ne sont pas sans importance. Il n'y a pas, par exemple, un seul relevé thermométrique. A-t-il fait ses expériences de badigeonnage en été ou en hiver? n'est-il pas exposé à voir contredire ses résultats par un autre savant qui opérerait en hiver ou en été? Voilà qui reste incertain. Néanmoins, comme ses résultats sont comparatifs et qu'il a étudié par le même procédé des microbes très divers, ses conclusions présentent une certaine importance.

Nous allons les réduire à leurs éléments essentiels de la façon suivante : M. Jaeger a badigeonné ses cultures avec 3 laits de chaux différents, faits avec 1 partie de chaux pour 2, 5 et 20 parties d'eau. Nous les appellerons lait *a*, *b* et *c*. Le premier était pâteux, le second épais, le troisième était un lait clair. Chaque fil chargé de culture recevait un ou plusieurs badigeons, en général à intervalles égaux. Nous négligerons les variations qu'ont présentées ces intervalles, d'abord parce qu'elles ne sont pas toujours indiquées, en second lieu parce qu'elles n'ont qu'une médiocre importance. Il suffisait qu'une nouvelle couche fût passée avant le moment où la chaux de la première avait été saturée par l'acide carbonique de l'air. L'ensemencement a été fait deux heures après le dernier badigeon. Nous ne donnerons que la combinaison des doses et du nombre de badigeons la plus rapidement mortelle. Ainsi *a* et 2 *b* pour le *micrococcus prodigiosus* signifiera qu'il a fallu, pour le tuer, ou une couche du lait *a*, ou 2 du lait *b*, à 2 heures de distance; et que 3 couches du lait *c* n'ont pas suffi à stériliser le fil. En ce qui concerne les microbes pathogènes, les données du tableau sont celles qui empêchent le succès des inoculations sur l'animal vivant. Il n'y a d'exception que pour le *staphyl. pyogenes aureus* et le *bacille du typhus*, qu'on a traités comme les microbes non pathogènes.

Cela posé, voici la synthèse des résultats :

<i>Mic. prodigiosus</i>	1 <i>a</i> ou 2 <i>b</i>
<i>Mic. aurantiacus</i>	2 <i>a</i>
Levure rose	2 <i>a</i>
<i>Mic. tetragenus</i>	1 <i>a</i>
<i>Staphyl. pyogenes aureus</i> . . .	1 <i>a</i>
<i>Mic. du choléra des poules</i> . .	1 <i>c</i>
Rouget des pores	1 <i>c</i>
Perte porcine (Loeffler-Schutz)	1 <i>c</i>
Id. (Bang).	1 <i>c</i>
Septicémie des souris.	1 <i>a</i>
Bacilles du typhus	1 <i>a</i>
Bacilles du charbon.	1 <i>a</i>

Je laisse de côté quelques expériences contradictoires sur la désinfection de la terre de jardin et du bacille de la morve. Je n'ai pas non plus mentionné dans ce tableau les spores charbonneuses et le bacille de la tuberculose, parce qu'on n'a pas réussi à les rendre inoffensifs pour les animaux, même avec 3 couches d'un lait formé à parties égales de chaux et d'eau, et après 24 heures de contact. Ces deux espèces se montrent donc très résistantes vis-à-vis de la chaux.

Il est vrai qu'on ne voit pas bien à quoi correspond, dans les expériences de M. Jaeger, l'emploi de laits de chaux aussi concentrés. Il semble qu'il suffise de maintenir saturée la solution de chaux qui pénètre à l'intérieur de la cellule vivante, et agit sur son protoplasme. Il n'y a pas besoin pour cela d'aussi grandes quantités de chaux vive. L'excédent ne sert sans doute que de protection contre l'acide carbonique de l'air. On aurait pu opérer de façon à dissocier ces deux influences, mais n'oublions pas que M. Jaeger cherche, avant tout, par des voies qu'il tâche de rendre les plus scientifiques possible, le problème pratique de la désinfection.

Nous avions pourtant besoin de cette observation sur l'énormité des doses de chaux employées, eu égard à la solubilité de cette substance, pour rapprocher ces résultats obtenus avec la chaux de ceux que M. Jaeger a rencontrés avec l'étude de la potasse ou de la soude. Ici, les doses sont un peu différentes; la méthode de travail est en outre changée. Il ne s'agit plus de badigeonnages, mais d'immersion de la durée d'une minute dans l'antiseptique, suivie, deux heures après, d'un ensemencement. Pourtant l'ordre de résistance est à peu près le même que ci-dessus. Il suffit d'une minute d'immersion et ensuite de 2 heures de contact d'un fil avec une solution de potasse à 1 0/0 pour tuer les microbes du choléra des poules, du rouget, de la peste porcine et les bacilles charbonneux. Il faut une solution à 7,5 0/0 pour tuer ceux de la morve et le *mic. tetragenus*. Les spores du charbon ne sont pas sûrement tuées par cette liqueur fortement alcaline, et les bacilles de la tuberculose lui résistent.

La soude se comporte comme la potasse aux mêmes doses. Cette relation n'est pas très précise, car, à cause de la différence des équivalents, une solution de soude à 1 0/0 est environ une fois et demi plus alcaline qu'une solution de potasse au même titre, mais elle n'en est pas moins intéressante à signaler.

Enfin, on trouve aussi dans le mémoire de Jaeger, qu'une solution de carbonate de soude à 5/1,000, employée comme la solution précédente, tue le microbe du choléra des poules et de la peste porcine. Il faut monter à 2 0/0 pour tuer les bacilles du rouget; à 5 0/0 pour le *micrococcus tetragenus* et le bacille du charbon. Enfin, avec une solution

saturée, à 16 0/0 environ, on n'a pas réussi à tuer les spores charbonneuses, et le bacille de la tuberculose.

Il y a bien quelques irrégularités dans tous ces résultats : il faut dire tout de suite qu'ils n'ont pas été recherchés en vue d'une comparaison, et que M. Jaeger avait un tout autre point de vue que nous. Mais il suffit de les rapprocher pour se convaincre que si la potasse, la soude et la chaux ont une action spécifique, cette action est cachée derrière une influence prédominante due à leur caractère commun d'alcalinité ; en d'autres termes, c'est comme alcalis que ces substances ont un effet antiseptique. Nous voyons en outre, ce qui n'est pas moins intéressant, que les spores charbonneuses et surtout les bacilles de la tuberculose sont extrêmement résistants vis-à-vis des alcalis.

Nous allons trouver de tout autres résultats et un tout autre ordre de résistances en étudiant le goudron et ses produits dérivés.

Pour le goudron, il n'y a pas grand'chose à en dire. On l'a préconisé et on l'emploie en effet en badigeonnages ; le goudron de bois passe pour plus actif que le goudron de houille, parce qu'il contient plus de créosote. Pour des expériences précises de laboratoire, il présente l'inconvénient d'être insoluble dans l'eau et de n'être jamais identique à lui-même ; c'est ce qui explique peut-être qu'il ait donné, entre les mains des savants, des résultats si divers. M. Koch l'avait vu par exemple impuissant à tuer au bout de 20 jours des spores charbonneuses sur un fil de soie. MM. Woronzoff, Winogradoff et Kolesnikoff avaient, au contraire, vu ces spores périr après 20 à 60 minutes d'immersion dans un goudron. Il est vrai que d'autres fois elles avaient résisté plus de 24 heures. Ces contradictions ne sont pas surprenantes avec une substance de composition si variable et aussi difficile à mettre en contact avec le protoplasma de la spore. M. Jaeger trouve qu'une minute d'immersion, dans le goudron de bois ou dans le goudron de houille, d'un fil chargé de microbes, qu'on laisse se dessécher ensuite, tue tous les microbes pathogènes qu'il a étudiés, sauf les spores du charbon et les bacilles de la tuberculose. Ces derniers résistent avec le goudron de liouille ; mais, une fois sur deux, ils n'ont pas infecté l'animal auquel on les a inoculés, après avoir été traités par le goudron de bois.

Cette action du goudron sur un microbe que nous avions vu si résistant jusqu'ici nous conduit à l'étude de l'acide phénique et des composés divers, appartenant presque tous à la série aromatique, qu'on trouve en plus grande abondance dans le goudron de bois que dans l'autre. Nous trouvons tout de suite, dans cette direction, des résultats à rapprocher de ceux qui précédent.

MM. Schill et Fischer ont vu qu'une solution à 5 0/0 d'acide phé-

nique brut détruisait, après 2 jours de contact, la virulence des bacilles d'un crachat. On trouve des nombres encore plus petits dans le travail de M. Yersin. Il a vu que des bacilles, plongés 30 secondes dans une solution d'acide phénique à 5 0/0, ou une minute dans une solution à 1 0/0, étaient incapables de peupler un bon milieu de culture. Ces résultats ont été confirmés depuis. M. Jaeger a trouvé en effet qu'après une minute d'immersion dans une solution à 5 0/0 d'acide phénique impur, auquel nous conserverons son ancien nom d'acide carbolique, des cultures de tuberculose devenaient incapables de contagionner l'animal auquel on les inoculait. Mais chose singulière, elles restaient virulentes après une immersion de même durée dans une solution à 2 et 5 0/0 du mélange d'acide carbolique avec l'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique, suivant la formule de Laplace. En échange, dans ces divers mélanges, les crachats tuberculeux étaient parfaitement désinfectés. Une solution contenant 4 0/0 d'acide carbolique brut et 2 0/0 d'acide chlorhydrique tuait aussi, après 1 minute d'immersion, des spores charbonneuses.

Bien qu'il y ait quelque chose d'irrégulier dans tous ces résultats, ils n'en montrent pas moins que nous sommes en possession d'un moyen de tuer, en restant dans les conditions de la pratique, ces spores charbonneuses et ces bacilles tuberculeux, peut-être sporifères, qui nous semblaient si résistants tout à l'heure. De plus, ce qui est non moins intéressant et ce sur quoi il est surtout utile d'attirer l'attention, cette propriété semble appartenir à divers corps de la série aromatique, car nous allons la retrouver avec la créoline et la crésoline.

La créoline est une substance que M. Pearson a le premier livré au commerce en gardant le secret de sa fabrication. D'après M. Fischer, ce ne serait que le résidu sans valeur de la fabrication du phénol par distillation du goudron de houille. Esmarch qui, ne se fiant pas aux promesses du prospectus, l'a étudiée pour ses propriétés bactéricides, a vu que les bacilles du choléra y périssaient après 1 minute d'immersion dans une solution à 1/2 0/0; le *staphylococcus aureus*, après 4 jours d'immersion dans la solution à 2 0/0, et que les spores charbonneuses résistaient à 20 jours de séjour dans la solution à 5 0/0. M. Jaeger a étudié une solution à 10 0/0 qui ne tue pas, après 1 minute d'immersion, les spores charbonneuses, mais détruit la virulence du bacille tuberculeux en cultures ou en crachats. Une solution à 5 0/0 suffit même pour cela. Une solution à 2 0/0 n'a pas d'effet constant sur les bacilles des cultures, mais détruit les autres. La solution à 1 0/0 est inerte sur tous. M. Forster a comparé à cette créoline de Pearson une autre créoline livrée par une fabrique d'Amsterdam, et a constaté qu'elles se ressemblaient beaucoup par leurs propriétés.

A côté de la créoline on peut mettre la crésoline, tout aussi peu connue, mais qui est bien de la même famille. Des solutions à 10 0/0 respectent les spores charbonneuses et les bacilles tuberculeux après 1 minute d'immersion, mais détruisent la virulence des bacilles des crachats.

C'est donc dans le groupe des dérivés du goudron que nous trouvons le plus de substances exerçant une action sur le bacille tuberculeux. Quelques-unes même semblent plus actives sur lui que sur les spores charbonneuses. Sans doute, il y a des contradictions, qui tiennent peut-être à la présence ou à l'absence de spores dans les bacilles tuberculeux que l'on soumet à la désinfection, mais même en tenant compte de toutes ces discordances, la conclusion qui résulte de l'ensemble des faits précédents n'en est pas moins solide. Le bacille de la tuberculose, si résistant vis-à-vis des alcalins, est au contraire sensible à l'action de quelques-uns au moins des corps de la série aromatique.

C'est le cas de passer en revue cet ordre d'antiseptiques. Nous pouvons le faire en prenant pour guide un très bon travail de M. C. Fraenkel, dans lequel le microbe d'épreuve est précisément cette spore charbonneuse si résistante, capable de supporter 20 minutes de séjour dans une solution de sublimé à 1 0/0, et 40 jours dans une solution de phénol à 5 0/0.

De ce résultat, comme de ceux de M. Koch, on peut conclure que le phénol est une substance bien inerte sur les spores charbonneuses. On sait que Laplace nous a appris à la rendre plus active en la mélangeant avec son volume d'acide sulfurique. La température s'élève pendant le mélange, qui reste liquide et sirupeux. Si, au contraire, on refroidit de façon à prévenir tout échauffement, le mélange se prend en masse et donne de l'acide phénylsulfurique qui cristallise. M. Fraenkel a étudié des solutions à 1 0/0, à 2 0/0 et à 5 0/0 de chacun de ces deux mélanges, comparativement à des solutions pareilles d'acide orthophénylsulfurique et paraphénylsulfurique. Voici les durées de séjour nécessaires pour stériliser un fil chargé de spores, maintenu plongé dans chacune de ces solutions :

	1 %	2 %	3 %
Ac. phénylsulfurique prép. à froid.	plus de 40 j.	40 jours.	3 jours.
Ac. phénylsulfurique prép. à chaud.	id.	id.	10 jours.
Ac. orthophénylsulfurique.	40 jours.	48 jours.	3 jours.
Ac. paraphénylsulfurique .	plus de 40 j.	plus de 40 j.	12 jours.

Il y a deux remarques principales à faire sur ce tableau. La pre-

mière, c'est que le mélange préparé à froid est plus actif que le mélange préparé à chaud. La seconde est que les divers acides *ortho* ou *para* n'ont pas la même puissance. Leur composition est pourtant la même; ils ne diffèrent que par l'arrangement moléculaire, c'est-à-dire par celle des molécules d'hydrogène du groupe benzine qui est remplacée par des produits de substitution, mais de ce changement d'arrangement moléculaire dépendent des changements dans les propriétés anti-septiques, de même qu'on voit, dans les curieuses expériences de M. Grimaux, la production de matières colorantes bleues être le privilège d'un des groupes *meta*, *ortho*, *para*, à l'exclusion des autres.

L'acide orthophénylsulfurique est l'aseptol. M. Hueppe, qui l'a étudié sous ce nom, le préfère à l'acide phénique comme moins caustique et plus soluble dans l'eau, mais en comparant ses résultats à ceux de Koch, il ne le trouve pas supérieur comme désinfectant. C'est peut-être que les spores charbonneuses sur lesquelles ont opéré ces deux savants, et qui servent de terme de comparaison, ne sont pas identiques. Cette supériorité est au contraire évidente dans les essais de M. Fraenkel, où la comparaison a porté sur les mêmes spores.

Recommençons maintenant les mêmes essais avec des mélanges, en mêmes proportions, d'acide sulfurique et d'acide carbolique brut, nous pourrons construire, comme ci-dessus, le tableau suivant, où nous faisons entrer en ligne de comparaison l'acide phénique pur et l'acide sulfurique employés aux mêmes doses :

	1 %	2 %	3 %
Mélange préparé à froid. .	53 jours.	48 jours.	1 jour.
Id. id. à chaud. .	Plus de 53 j.	28 jours.	9 jours.
Acide phénique pur	id.	Plus de 53 j.	53 jours.
Acide sulfurique pur. . . .	id.	53 jours.	id.

Il suffit de comparer les deux premières lignes des deux tableaux pour voir que les mélanges faits avec l'acide carbolique sont plus actifs qu'avec l'acide phénique. On voit aussi que cette augmentation d'activité du phénol, par son mélange avec l'acide sulfurique, ne peut pas être expliquée par l'action de l'acide sulfurique qui, seul, est à peine plus actif que le phénol.

Il faut donc qu'il y ait dans l'acide carbolique des produits doués d'un pouvoir désinfectant supérieur à celui de l'acide phénique. Cet acide carbolique est le résidu de la distillation des huiles lourdes de goudron de houille dont on a retiré le phénol; il contient surtout des homologues de ce phénol, le crésol, le xylénol, le gaïacol, etc.

Si on le soumet à la distillation, on en sépare, de la température de 180° à laquelle distille le phénol, jusqu'à 205°, les divers isomères du crésol $C_6H_4 \cdot CH_3 \cdot OH$ qui ne diffère du phénol $C_6H_5 \cdot OH$, qu'en

ce qu'une molécule d'hydrogène du noyau benzine est remplacée par une molécule de méthyle C H³ : c'est le phénol du toluène. En passant par la toluidine, on peut en séparer l'ortho, le méta et le para-crésol, substances insolubles dans l'eau, mais dont on peut faire des émulsions à 5 %, et qui, étudiées en cet état par M. Fraenkel, se sont montrées faiblement, mais à peu près également actives. Elles détruisent les spores charbonneuses en 5 ou 6 jours; le métacrésol tenant un peu la tête. Puis vient le paracrésol, et enfin l'orthocrésol.

En les mélangeant avec leur poids d'acide sulfurique concentré, on obtient des substances solubles dans l'eau, que M. Fraenkel a étudiées, en solution de 1, 2 et 4 %, par comparaison avec le même mélange d'acide sulfurique et d'acide carbolique brut.

	1 %	2 %	3 %
Mélange avec l'orthocrésol . . .	Plus de 6 j.	Plus de 6 j.	20 heures.
Id. le métacrésol . . .	id.	2 jours.	8 heures.
d. le paracrésol . . .	id.	Plus de 6 j.	40 heures.
Id. l'acide carbolique	id.	id.	2 jours.

L'ordre est le même qu'avec les substances pures, mais la puissance est bien plus grande; elle est même supérieure à tout ce que nous avons vu jusqu'ici, car voici que nous obtenons avec le métacrésol, en 8 heures, ce qui demandait 40 jours dans l'acide phénique au même titre. Le pouvoir antiseptique a donc en somme augmenté quand nous avons passé du phénol au crésol.

Monterait-il encore en prenant des homologues du phénol encore moins volatils? Il semble que non. En poussant au delà de 225° la distillation d'où il avait retiré le crésol brut de son expérience, M. Fraenkel a obtenu des produits encore impurs, mais dont le mélange avec l'acide sulfurique se montrait moins actif que celui de la partie qui contenait les homologues du crésol.

A quoi faut-il attribuer maintenant cette augmentation d'activité du crésol produite par la présence de l'acide sulfurique? Se forme-t-il des combinaisons crésylsulfuriques, analogues aux combinaisons phényl-sulfuriques? M. Fraenkel croit que non. Il est certain que le crésol forme des sels sulfoconjugués moins facilement que le phénol. Il est certain aussi qu'en essayant des acides crésylsulfuriques divers, il les a trouvés encore très actifs, mais moins que les mélanges de crésol et d'acide sulfurique ci-dessus étudiés. Mais l'étude de ce problème est difficile, parce que ces acides crésylsulfuriques sont encore mal connus.

Au point de vue pratique, les faits qui précèdent ont évidemment une grande importance. Il est vrai que tous ces crésols sont des substances chères, mais M. Fraenkel montre qu'on peut obtenir presque

les mêmes effets par un mélange d'acide sulfurique avec le crésol brut de toluidine, qu'on trouve dans les fabriques de produits chimiques. En six heures, une solution à 5 0/0 de ce mélange tue les spores charbonneuses. Une solution à 0,03 0/0 100 tue en cinq minutes le microbe de l'érysipèle et le *Bac. pyocyanus*. Une solution à 0,3 0/0 tue en cinq minutes le *Staph. pyogenes aureus*. Il y a évidemment à tenir compte, dans l'interprétation de ces résultats, de la cause d'erreur générale relevée par M. Geppert, et que M. Fraenkel n'a pas diminuée, même en prenant la précaution de n'opérer qu'avec des liqueurs bien filtrées et limpides. Le fil qu'on y plongeait rapportait évidemment dans le milieu d'ensemencement une partie de l'antiseptique. Mais, même avec cette réserve, ces substances sont encore des plus actives que nous connaissons.

Pour obtenir ces bons résultats avec le crésol brut de toluidine, il faut empêcher le mélange de s'échauffer quand on le prépare. Nous avons vu qu'en général les mélanges faits à froid étaient plus actifs que faits à chaud. L'explication de cette particularité n'est pas facile à donner, et celle de M. Fraenkel ne me semble pas satisfaisante. Contentons-nous d'enregistrer le fait, nous en trouverons plus tard l'explication.

Mais si grand que soit l'intérêt pratique de ces conclusions, elles nous intéressent surtout au point de vue théorique, parce que nous y avons vu nettement apparaître l'influence de la complication moléculaire des isomères sur leur pouvoir antiseptique.

En résumé, l'étude des alcalis nous a fait entrevoir des propriétés de classe, celle des dérivés du goudron de houille des propriétés de genre, celle des phénols et des crésols des propriétés de famille. Si on veut voir entrer en scène des variations individuelles, il n'y a qu'à se reporter à l'étude que j'ai faite, il y a deux ans, sur les propriétés antiseptiques de l'iodoforme.

J'y avais fait voir, en somme, en m'appuyant sur les travaux publiés jusque-là, que l'iodoforme était un antiseptique quand il donnait en se décomposant de l'iode, et qu'il était un corps inerte quand il n'en donnait pas. Parmi les causes qui provoquent cette décomposition, il y en a une que je n'avais qu'effleurée, et qui a pris depuis beaucoup d'importance, à la suite des travaux de M. Behring, c'est l'action réductrice des bactéries avec lesquelles l'iodoforme entre en contact. Les bacilles du charbon virulent ne souffrent pas du contact de ce corps, parce qu'ils n'en dégagent pas d'iode. Au contraire, les bacilles en virgule du choléra sont rapidement tués par lui, parce qu'ils ont un énergique pouvoir réducteur. L'iodoforme sera donc de préférence un poison pour les anaérobies, non pour les aérobies. Il restera sans action sur les ulcérations superficielles, ou les suppurations telles que

celle qui accompagne l'inflammation érysipélateuse, mais dans une blessure profonde dont le pus est plus ou moins putride, il manifestera ses bons effets.

Voilà donc une nouvelle forme de la conception d'antiseptique, et à côté de ceux que leur stabilité défend contre toute décomposition, et qui sont éliminés en nature par les urines, il faut placer ceux qui peuvent, à l'occasion, subir dans le corps une décomposition qui les rend actifs. Tel est l'iodoforme. A côté de lui, ou plutôt lui faisant face, il faudrait mettre les corps tels que le bichlorure de mercure, capables, dans un milieu réducteur, de devenir du protochlorure, et de passer, à l'inverse de l'iodoforme et dans le même milieu, de l'état de corps actif à l'état de corps inactif. Non loin d'eux, il faudrait résérer une place pour le salol, qui peut traverser intact l'estomac pour aller se décomposer en ses deux éléments, acide salicylique et phénol, dans l'intestin, grâce aux diastases qu'il y rencontre. Le salol, de son côté, ne peut pas se séparer du tribromophénol, qui ne se décompose et ne devient actif que dans les milieux alcalins. Enfin, il faudrait mettre vis-à-vis de ce tribromophénol les corps tels que l'acide salicylique ou les acides phénylsulfuriques, plus actifs à l'état acide qu'à l'état de sel.

Bref, si en commençant l'étude des antiseptiques on pouvait croire avoir devant soi des allées plantées en quinconces, nous voyons aujourd'hui que c'était un bois touffu. On y a longtemps erré à l'aventure, mais voici qu'on commence à y tracer des chemins, et même que ces chemins se coupent, comme nous l'avons vu, pour nous ouvrir quelques perspectives d'ensemble. Elles sont encore confuses, ce n'est pas le plein soleil qui les éclaire, mais elles ne m'en ont paru que plus intéressantes à faire passer sous les yeux de nos lecteurs.

Dx.

S. PANSINI. Action de la lumière solaire sur les microorganismes.
Rivista d'Igiene, 1889.

Les *Annales* ont déjà publié (t. I, p. 88) une revue critique des travaux publiés jusqu'en 1887, au sujet de l'action de la lumière solaire sur les microbes. Elles ont inséré en outre, pages 363 et 594 du même volume, deux communications de M. Roux et de M. Arloing sur la même question. Pour tenir nos lecteurs au courant, nous avons à leur résumer les conclusions du travail mentionné en tête de cet article, et à les rapprocher de celles auxquelles est arrivé de son côté M. Gaillard¹, dans une thèse de doctorat dont nous n'avons pas parlé quand elle a paru.

1. De l'influence de la lumière sur les microorganismes. Lyon, 1888.

M. Pansini a fait ses expériences à Naples, ville éclairée, comme on sait, par un tout autre soleil que Lyon, de sorte qu'on se demande de suite dans quelle mesure les effets calorifiques des rayons solaires se sont superposés aux effets lumineux pour produire les résultats observés. M. Pansini fait observer à ce sujet qu'il a opéré à la Station zoologique, située au bord de la mer, où une brise continue maintient une fraîcheur relative. Il a opéré également en été, en automne, et en hiver quand le temps l'a permis, sans voir changer ses résultats. Enfin, il a toujours eu la précaution de faire deux expériences comparatives, l'une à la lumière, l'autre à l'obscurité, c'est-à-dire sous un verre noirci exposé au soleil en même temps que le verre transparent sur lequel portait l'étude. La différence de température entre ces deux essais comparatifs ne dépassait pas un degré, à l'avantage du verre noirci, quand la température intérieure de celui-ci ne dépassait pas 30°. Elle était de 2 à 3° quand la température montait de 30 à 40°, de 2 à 4° quand la température s'élevait au chiffre de 43°, qu'elle n'a jamais dépassé. Ces observations concordent avec celles de Downes, et les différences de température observées sont trop faibles pour expliquer la différence notable des résultats. On sait d'ailleurs, surtout par les expériences de M. Arloing, que l'on peut, en maintenant dans la glace la préparation soumise aux rayons solaires, séparer complètement de l'effet calorifique l'effet lumineux, qui conserve alors presque toute son activité.

Cette première question vidée, M. Pansini a employé trois méthodes différentes pour étudier l'action de la lumière. Il a exposé au soleil, soit des ensemencements récents de divers microbes sur divers milieux, soit des cultures toutes faites et bien développées, soit des gouttelettes de cultures dans du bouillon, disposées comme dans la méthode des gouttes pendantes. La seconde de ces méthodes, celle de l'exposition au soleil de cultures toutes faites sur gélose ou pomme de terre, est évidemment inférieure aux deux autres, à cause de l'épaisseur de la culture, et de son opacité, qui empêche l'action solaire de se produire également sur tous les points. Je ne parlerai donc que des résultats des deux autres.

La première se comprend sans explications. On exposait au soleil, dans une position verticale, ou inclinée et normale aux rayons solaires, des tubes, fermés avec de la ouate, et renfermant des ensemencements faits sur gélatine, sur gélose ou sur pomme de terre. Ces tubes étaient les uns opaques, les autres transparents. Toutes les demi-heures, par exemple, on enlevait un tube à chacun des groupes, et on le rapportait à l'étude pour observer son développement.

D'une manière générale, on trouve ainsi que la lumière a toujours

une action retardatrice qui finit par devenir mortelle, et cela d'autant plus rapidement que les rayons solaires ont frappé plus normalement la surface à stériliser. Mais la rapidité varie, comme on le savait déjà, avec le microbe et avec le milieu. Le *Bacillus pyocyanus* par exemple est plus résistant en général que le *B. prodigiosus*. Le *B. anthracis*, qui est un des plus sensibles parmi les microbes pathogènes, est stérilisé en quatre ou cinq heures d'exposition sur pomme de terre, il en exige six à sept sur gélose. Les ensemencements du *B. pyocyanus*, du *Staphylococcus albus* périssent au contraire plus rapidement sur gélose. On observe des faits analogues quand l'action de la lumière n'a pas amené la mort, mais a simplement produit des retards dans le développement. Enfin l'effet observé est dû à une action sur les microbes, et non à une action simultanée sur les microbes et leur milieu de culture, car celui-ci, ensemencé à nouveau après une exposition au soleil, se montre aussi fécond qu'avant.

Ces conclusions sont d'accord avec celles de M. Gaillard, qui, elles-mêmes, confirmaient celles des travaux antérieurs. Nous allons trouver quelques notions un peu plus nouvelles dans l'examen de la méthode des gouttes pendantes, employée par M. Pansini. La goutte de bouillon contenant des microbes était placée sur une lamelle renversée sur une petite cuvette, et scellée sur ses bords avec de la vaseline. Après un certain temps d'exposition au soleil, on l'enlevait, on la nettoyait de sa vaseline adhérente, et on l'immergeait dans de la gélatine nutritive dans laquelle on l'agitait, de façon à bien répartir ses microbes dans la masse, qu'on étalait ensuite sur une lame de verre pour en faire la numération selon les méthodes connues.

On pouvait ainsi voir, d'une façon plus précise que cela n'avait été fait jusqu'ici, comment se faisait la destruction des microbes. Était-elle brusque, simultanée pour tous les habitants d'une même culture, ou bien, comme cela était plus probable à raison de tout ce que nous avons appris peu à peu sur eux, y avait-il, chez ces descendants d'une même origine, des inégalités de résistance, et comment se distribuaient-elles ? Comme réponse à ces questions, je citerai l'une des expériences de M. Pansini, un peu plus complète que les autres. Elle a porté sur le *B. anthracis*, et a été faite en exposant le 12 mai, à une température qui a varié de 32 à 40°, 12 cultures en gouttes pendantes, dont on a retiré une toutes les dix minutes pour compter ses germes par la méthode des plaques. Le lendemain on comptait 2,520 colonies provenant de la lamelle exposée à la même température, mais à l'obscurité. Il n'y en avait encore aucune avec les lamelles exposées au soleil. Le surlendemain on relevait sur ces dernières les chiffres suivants :

Lamelle exposée 10 minutes au soleil		360 colonies.	
— — 20	—	430	—
— — 30	—	4	—
— — 40	—	3	—
— — 50	—	4	—
— — 60	—	5	—
— — 1 h. 10, et suivantes		0	—

On voit nettement sur ce tableau que la destruction des microbes est surtout rapide pendant les premières minutes, mais qu'elle respecte un petit nombre d'individus, plus résistants, qui mettent trois et quatre fois plus de temps à éprouver les effets de l'action solaire. Malheureusement, dans cette expérience, on n'a pas assez séparé les effets calorifiques des effets purement lumineux. Dans d'autres expériences, faites à des températures plus basses, les effets sont du même ordre. Mais il serait curieux de creuser la question, et d'étudier plus par le menu la vitesse de destruction des divers bacilles d'une même culture, en séparant aussi complètement que possible l'effet calorique de l'effet lumineux.

Les différences de résistance que viennent de nous révéler les expériences précédentes sont tout à fait d'accord avec celles qu'a établies l'étude, faite par M. Roux¹, de l'action de la chaleur sur la bactéridie. On ne peut pas les rattacher au phénomène de la sporulation. M. Pansini s'est assuré en effet, d'un côté que la lumière retarde la formation des spores, de l'autre que les spores sont un peu moins résistantes que les bacilles charbonneux, sans que cependant les différences soient aussi sensibles que celles qu'ont relevées les expériences de M. Arloing et de M. Gaillard. Ces différences tiennent sans doute à ce que, dans les expériences de M. Pansini, le bouillon de culture n'était pas exposé au soleil en même temps que les spores. Quoi qu'il en soit, M. Pansini a vu les spores dans du bouillon mourir entre trente minutes et deux heures d'exposition, pendant que les bacilles, dans les mêmes conditions, mouraient entre une heure et deux heures et demie.

A sec, les spores de bactéridie sont plus résistantes. Et elles sont plus résistantes, non pas qu'il n'en périsse beaucoup dans les premières heures de l'exposition, mais parce qu'il y en a qui exigent un temps beaucoup plus long. C'est ce que montre le tableau suivant, dont la signification est la même que celle de celui qui précède. Les spores avaient été exposées à sec sur une lamelle couvre-objet.

1. V. ces *Annales*, t. I, p. 392.

Lamelle exposée à l'obscurité		1015 colonies.
— 30 minutes à la lumière	396	—
— 1 heure	208	—
— 2 heures	48	—
— 3 —	30	—
— 4 —	34	—
— 5 —	8	—
— 6 —	3	—
— 7 —	3	—
— 8 heures et plus	0	—

Ces faits sont les plus intéressants du mémoire de M. Pansini. Au sujet de l'action de la lumière solaire sur le pigment des bactéries chromogènes, il confirme ce qu'avaient déjà vu M. Gaillard et d'autres expérimentateurs sur le retard apporté à la production de la coloration. Enfin, au sujet de l'atténuation du bacille charbonneux sous l'action de la lumière, M. Pansini a été moins heureux que les savants qui l'ont précédé ; il trouve bien que la lumière, avant de tuer le microbe, en atténue la virulence, mais il n'a pas réussi à transformer en vaccin efficace ce microbe atténué, qui, du reste, n'était pas atténué dans le sens propre du mot, attendu qu'il reprenait sa virulence dans les cultures successives.

Dx.

F. GEBHART. Influence de la dilution sur l'activité du virus tuberculeux.
Münch. Med. Wochenschr., 1889, p. 731.

Nous résumons ci-dessous, d'après une communication récente de M. Bollinger au congrès des naturalistes de Wiesbaden, un intéressant travail de M. Gebhart. On sait que M. Hirschberger¹ a récemment montré que les vaches tuberculeuses donnent, dans 55 0/0 des cas, un lait infectieux. Comme la tuberculose n'est pas rare dans les vacheries, même dans celles qui ne sont pas soumises au régime de la stabulation permanente, il y avait à se demander si le lait d'une seule vache tuberculeuse rendait dangereux le lait de la vacherie. En d'autres termes, à quel degré de dilution faut-il amener un lait renfermant des bacilles tuberculeux pour qu'il devienne inoffensif.

Dans la solution de cette question, le mode de contagion joue un rôle capital. M. Gebhart a choisi l'injection intra-péritonéale, ce qui semble nous éloigner des conditions de la pratique ; mais nous allons

1. Contribution expérimentale à l'étude du caractère infectieux des vaches tuberculeuses. *Deutsch. Archiv. f. klin. Med.*, 1889, p. 500.

y revenir. Une première série d'essais faite avec des laits achetés sur le marché de Munich lui a montré que ces laits, injectés à la dose de deux centimètres cubes dans le péritoine des cobayes, se montraient inoffensifs. Il a ensuite essayé du lait recueilli à l'abattoir, dans les mamelles saines d'une vache tuberculeuse, et a trouvé que sa virulence disparaissait quand on l'étendait dans un cas de 40, dans un autre de 50, dans un troisième de 100 fois son volume d'eau.

La dilution diminue donc et finit par éteindre la virulence. Mais cela ne prouve pas que l'usage longuement continué de ces dilutions ne puisse devenir dangereux, et il reste toujours prudent de faire bouillir au préalable tout le lait qu'on consomme.

La dilution diminue beaucoup moins la virulence des crachats tuberculeux, qui ne disparaît pas quand on les étend de 100,000 fois leur volume d'eau, et quel que soit le mode d'infection (inhalation, injection sous-cutanée ou intra-péritonéale). Le court résumé que nous avons sous les yeux ne dit pas en quelles quantités ces dilutions ont été opérées, et comment on s'est assuré des doses inhalées. Ce sont là des détails importants qu'il faudra chercher dans le mémoire que publieront les Annales de Virchow.

Comme ces crachats renferment des quantités très variables de bacilles, et probablement aussi, des bacilles très inégalement virulents, on a recommencé les expériences avec des cultures pures de bacilles tuberculeux, en ayant soin d'opérer toujours à peu près sur la même quantité de bacilles. M. Gebhart a ainsi obtenu des résultats positifs, tant avec l'injection sous-cutanée d'un centimètre cube d'une dilution au 1/40,000^e d'une culture, que par l'ingestion de 0^{cc},5 de la même dilution. L'évolution de la maladie est d'autant plus lente que le virus est plus dilué, et en cherchant, au moyen d'une numération nécessairement approximative, le nombre de bacilles d'un crachat suffisant pour donner la tuberculose à un cobaye, M. Gebhart est arrivé au chiffre de 820.

Au sujet du mode d'infection, il a vu que c'était par le canal digestif qu'il y avait le plus de résistance. Le tissu conjonctif sous-cutané, le péritoine et les poumons sont beaucoup plus accessibles, et le sont à peu près également. Dans l'injection intra-péritonéale, le péritoine restait intact dans les deux tiers des cas, alors que le virus s'était développé dans les ganglions lymphatiques et dans la rate. Ces deux tissus sont d'ordinaire envahis les premiers. Puis viennent les poumons, le foie, et en dernière ligne les reins et les parties génitales. La localisation de la maladie est souvent indépendante du lieu de pénétration : c'est ainsi que la tuberculose des poumons ne suit pas toujours une infection par inhalation.

De l'ensemble de ces recherches il faut conclure qu'une dilution peut être encore virulente, alors que les bacilles tuberculeux y sont trop épars pour être reconnaissables au microscope. L'inoculation est un moyen bien plus sûr de diagnostic pour le bacille tuberculeux que l'examen microscopique le plus soigneux.

Dx.

A. BERTSCHINGER. Recherches sur l'action des filtres de sable dans l'alimentation d'eau de Zurich. *Vierteljahresschr. d. Naturf. Gesell.*, t. XXXIV, 1889.

La ville de Zurich puise ses eaux dans son lac, en allant les chercher à peu près à 300 mètres des deux rives. Ces eaux, comme celles de la plupart des lacs, sont relativement pures, et pour plus de précaution on les fait passer, avant de les envoyer dans la canalisation urbaine, à travers de grands filtres à sable, d'une surface filtrante de plus de trois hectares, et formés de 35 centimètres en moyenne de sable plus ou moins grossier, surmontés d'une couche de 80 centimètres de sable fin. C'est l'action de ces filtres que M. Bertschinger a étudiée en comparant l'eau du lac au voisinage de la prise d'eau avec celle que fournissent les filtres.

Cette étude a été à la fois chimique et bactériologique. De l'étude chimique nous ne dirons rien, sinon qu'elle produit (nous chercherons bientôt par quel mécanisme), une purification relative de l'eau du lac en lui enlevant un peu de ses matières organiques. Mais son effet est très médiocre. L'étude bactériologique mérite de nous arrêter un peu plus longtemps, parce que quelques-uns de ses résultats sont en désaccord avec ce qu'on croyait savoir jusqu'ici.

A la suite de l'expérience acquise par l'Institut d'hygiène de Berlin, M. Koch avait écrit à la commission des eaux de Zurich « qu'on ne pouvait espérer une stérilisation de l'eau qu'en s'adressant à des filtres bien construits, ayant 1^m,50 d'épaisseur filtrante (sur laquelle environ 1 mètre de sable réellement filtrant), encore ne faut-il pas demander à ces filtres, en moyenne, plus de 3 mètres cubes d'eau par mètre carré de surface filtrante. »

Dans cette réponse, on voit apparaître à la fois la question d'épaisseur et la question de vitesse. Appelons vitesse la hauteur de liquide fourni en 24 heures par un mètre carré de surface filtrante, la vitesse ne doit pas, d'après M. Koch, dépasser 3 mètres. On ne dépasse jamais cette limite dans l'alimentation des eaux de Berlin.

Or voici que M. Bertschinger, en opérant sur les filtres de Zurich,

ne trouve pas de différences moyennes sensibles dans la puissance des filtres, lorsque la vitesse varie de 0^m,2 à 28 mètres. Il est juste de dire que l'eau du lac de Zurich est en moyenne beaucoup moins riches en germes que les eaux d'alimentation de la ville de Berlin.

Un autre fait, qui ne se confond pas avec le précédent, c'est que, si faible que soit la vitesse, à Berlin comme à Zurich, l'eau qui sort n'est jamais privée de germes. Il y en a une quantité minimum au-dessous de laquelle il est rare de voir les chiffres s'abaisser. C'est ce qu'ont remarqué tous les observateurs. En d'autres termes, l'action du filtre ne se résume pas dans un pourcentage plus ou moins grand. Peu importe que l'eau qu'on verse sur le filtre renferme 100 ou 100,000 germes par centimètre cube; celle qui sort n'en renferme plus que quelques unités, si le filtre fonctionne bien, mais elle en renferme toujours.

A quoi attribuer ce fait? Comment se fait-il, par exemple, qu'une eau de la Sprée, qui contient plusieurs milliers de germes à l'entrée, les perde tous, sauf une centaine, qu'elle retient obstinément? Il semble naturel d'en conclure que le filtre à sable est un filtre imparfait, et on ne voit pas vraiment pourquoi les savants qui en ont étudié le fonctionnement se refusent à cette conséquence. Piefke s'en prend à l'impureté des dernières couches du sable traversé; Plagge et Proskauer aux germes apportés par le matériel, les tuyaux de conduite ou même l'air. M. Bertschinger est à la fois de l'avis du premier et de celui des autres. Il montre que les couches profondes du sable ne peuvent pas être stériles, puisque le sable n'a pas été stérilisé, et qu'il y a plus de bactéries dans l'eau qu'on prend sur la canalisation que dans celle qu'on puise au-dessous des filtres. Nul doute qu'il ne puisse se produire une multiplication des microbes, comme on l'a si souvent observé; mais les origines des impuretés sont autres. Cette question est trop importante pour que nous songions à la traiter ici. Nous lui consacrerons une prochaine *Revue critique*.

Dx.

INSTITUT PASTEUR

STATISTIQUE¹ DU TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA RAGE. — NOVEMBRE 1889.

	A	B	C
Morsures à la tête { simples.....	1	2	1
et à la figure { multiples.....	1	4	1
Cautérisations efficaces.....	4	3	0
— inefficaces.....	1	3	0
Pas de cautérisation.....	0	0	1
Morsures aux mains { simples.....	3	29	3
multiples.....	10	60	5
Cautérisations efficaces.....	0	2	1
— inefficaces.....	6	25	4
Pas de cautérisation.....	4	33	3
Morsures aux mem- { simples.....	2	17	1
bres et au tronc { multiples.....	5	14	5
Cautérisations efficaces.....	4	2	0
— inefficaces.....	5	10	5
Pas de cautérisation.....	4	49	4
Habits déchirés.....	6	29	5
Morsures à nu.....	4	2	1
Morsures multiples en divers points du corps.....	2	2	1
Cautérisations efficaces.....	0	1	0
— inefficaces.....	0	0	0
Pas de cautérisation.....	2	1	0
Habits déchirés.....	4	1	1
Morsures à nu.....	2	1	1
Totaux. { Français et Algériens	19	78	15
Etrangers	20	21	1
	A	B	C
TOTAL GÉNÉRAL.....		135	

1. La colonne A comprend les personnes mordues par des animaux dont la rage est reconnue expérimentalement; la colonne B celles mordues par des animaux reconnus enragés à l'examen vétérinaire; la colonne C les personnes mordues par des animaux suspects de rage.

Les animaux mordeurs ont été :

Chiens, 123 fois; chats, 7 fois; chacal, 2 fois; porc, 1 fois.

TABLE DES MATIÈRES.

L'Institut Pasteur	1
Action du virus rabique, introduit soit dans le tissu cellulaire sous-cutané, soit dans les autres tissus, par M. HELMAN	15
Recherches sur la digestion intracellulaire, par M. METCHNIKOFF	25
Sur les procédés de conservation du lait, <i>Revue critique</i>	30
Sur la connaissance des voies de diffusion du charbon, par M. KARLINSKI	37
Sur l'immunité des rats blancs contre le charbon, <i>Revue critique</i>	39
Sur la manière d'être des bactéries charbonneuses dans l'organisme, par M. METCHNIKOFF	41
Recherches sur les phénomènes de variation chez le <i>Vibrio proteus</i> , par M. FIRTSCH	43
Sur la coloration des bacilles dans les nodules morveux, par M. KUHNE	44
Sur la transmission de quelques immunités artificielles de la mère au fœtus, par M. DI MATTEL	45
Statistique de l'Institut Pasteur (décembre 1888).	47
Recherches physiologiques sur les sulfobactéries, par M. WINOGRADSKY.	49
Contribution à l'étude du pléomorphisme des bactériens, par M. METCHNIKOFF	64
Notes de laboratoire sur la présence du virus rabique dans les nerfs, par M. ROUX.	69
Sur la conservation des microbes, par M. DUCLAUX.	78
Sur le rôle des microbes dans la végétation, <i>Revue critique</i>	82
Sur les relations entre les bacilles de la tuberculose et les cellules, par M. STSCHASTNY	93
Rapport sur les expériences faites pour démontrer l'efficacité de la vaccination charbonneuse contre le <i>Cumberland disease</i> , par MM. LOIR et GERMOND.	94
Statistique de l'Institut Pasteur (janvier 1889).	94
Sur la nutrition intracellulaire, par M. DUCLAUX	97

Nutrition hydrocarbonée et formation de glycogène chez la levure de bière, par M. LAURENT	113
Sur la digestion des matières grasses, <i>Revue critique</i>	126
Sur le rôle et le sort du <i>Staphylococcus aureus</i> dans la peau, <i>Revue critique</i>	133
Les fibres élastiques et les cellules géantes, par M. SOUDAKEWITCH	136
Sur les inoculations préventives du charbon en Russie, par M. WYSSOKOWICZ	137
Recherches sur la présence des microbes dans les humeurs, particulièrement dans les carcinomes, par M. ROSENTHAL	140
Sur la question de la présence des bactéries dans les tissus normaux des plantes, par M. BUCHNER	141
Statistique de l'Institut Pasteur (février 1889)	143
Note sur l'examen microbiologique d'une source de la région calcaire du Havre, par M. THOINOT	145
Deux cas de tuberculose bacillaire congénitale, par MM. MALVOZ et BROUWIER	153
Procédé rapide de coloration des bacilles tuberculeux dans les liquides et les tissus organiques, par M. MARTIN HERMAN	160
Étude sur l'immunité par rapport au charbon, par M. PERRONCITO	163
Nouvelle étude, chauffée au pétrole, à température réglable à volonté, par M. KRASILTSCHICK	166
La méthode de Pasteur à Varsovie, par M. BUJWID	177
Sur le dosage des acides libres du suc gastrique, <i>Revue critique</i>	183
Le passage des microorganismes au fœtus, <i>Revue critique</i>	188
Étude sur l'influence des bacilles du charbon symptomatique sur l'organisme animal, par M. ROGOWITSCH	193
Sur la connaissance des bactéries anaérobies, par M. LUDERITZ	196
Sur la désinfection des wagons ayant servi au transport des animaux, par M. CANALIS	198
<i>Saccharomyces lactis</i> , nouvelle espèce de levure faisant fermenter le sucre de lait, par M. ADAMETZ	201
Nouvelle méthode pour déterminer le nombre de microorganismes de l'air, par MM. CARNELLEY et WILSON	203
Deux années de cure Pasteur, par M. BORDONI-UFFREDUZZI	205
La rage, par M. DARNET	206
Vaccinations contre la rage à Barcelone, par M. FERRAN	206
Vaccinations contre le charbon bactérien	207
Statistique de l'Institut Pasteur (mars 1889)	208

TABLE DES MATIÈRES. 697

Contribution à l'étude de la tuberculose intestinale chez l'homme, par M. TCHISTOWITCH	209
Sur la formation des cellules géantes et sur leur rôle phagocytaire dans la tuberculose des amygdales et de l'épiglotte, par M. STCHASTNY	224
Sur la transmission de la rage par voie nerveuse, par MM. DI VESTEA et ZAGARI	237
Sur le pléomorphisme des bactéries, par M. WINOGRADSKY	249
Note sur le pléomorphisme des bactéries, par M. METCHNIKOFF	265
 Recherches sur le rapport entre le saprophytisme et le parasitisme, par MM. HUEPPE et WOOD.	268
Sur une maladie épidémique des poules, due au <i>bacillus gallinarum</i> , par M. KLEIN.	269
Vaccinations et expériences faites à l'Institut antirabique de Palerme, par MM. DE BLASI et RUSSO TRAVALLI	270
Travaux de l'Institut antirabique de Constantinople, par ZOEROS PACHA	271
 Statistique de l'Institut Pasteur (avril 1889).	272
Contribution à l'étude de la diphtérie, 2 ^e mémoire, par MM. ROUX et YERSIN.	273
Études sur l'immunité, par M. METCHNIKOFF	289
Recherches sur l'amylase de l'urine, par M. DUBOURG. . .	304
Recherches expérimentales sur l'action antiseptique des essences, par MM. CADÉAC et MEUNIER.	317
Lettre de M. Wyssokowicz à M. Duclaux	327
 Sur le bacille du charbon symptomatique et sur sa culture, par M. KITASATO.	331
Inoculation réussie du cancer, par M. HANAU.	332
 Statistique de l'Institut Pasteur (mai 1889).	335
Sur les phénomènes de phagocytose dans les poumons, par M. TCHISTOVITCH	337
Recherches sur la valeur comparée des nitrates et des sels ammoniacaux comme aliment de la levure de bière et de quelques autres plantes, par M. LAURENT.	362
Sur la conservation des levures, par M. DUCLAUX.	375
Recherches sur la vaccination antirabique, par MM. BABES et LEPP	384

Contribution à l'étiologie du charbon, par M. BEHRING	391
Remarques sur la théorie de la fonction des glandes, et sur l'origine du fer dans l'organisme du nourrisson, par M. BUNGE	394
Recherches sur le <i>bacterium phosphorescens</i> de Fischer, par M. LEHMANN	396
Meeting de Mansion-House	398
 Statistique de l'Institut Pasteur (juin 1889)	399
Sur une nouvelle septicémie du lapin, par M. LUCET	401
Sur la nutrition intracellulaire (2 ^e mémoire), par M. DU- CLAUX	413
Contribution expérimentale à l'étude de quelques questions pendantes au sujet de la rage, par M. HOGYES	429
Sur les propriétés antiseptiques de l'hydroxylamine, par M. HEINISCH	438
 La représentation photographique des préparations de bactéries, par MM. FRAENKEL et PFEIFFER	440
Le clou de Pendeh, clou tropique, par M. HEYDENREICH	445
 Statistique de l'Institut Pasteur (juillet 1889)	447
Vaccinations contre la rage, avant et après infection, par M. HOGYES	449
Sur les bactéries biophytes, note sur la symbiose des puce- rons avec les bactéries, par M. KRASILTSCHICK	465
Recherches sur le sucrase, par M. FERNBACH	473
 Études expérimentales sur le caractère infectieux de la viande d'animaux tuberculeux, par M. KASTNER	486
Action des solutions concentrées de sel marin sur les bacilles pathogènes, par M. FORSTER	490
Sur l'action mortelle pour les bactéries qu'exerce le sérum privé de cellules, par M. BUCHNER	494
Nouvelle méthode de coloration des microbes, et surtout de leurs flagelles, par M. LOEFFLER	495
Phénomènes d'oxydation dans le sol, <i>Revue critique</i>	500
Une maladie infectieuse aiguë du grouse d'Écosse, par M. KLEIN . .	503
Sur la connaissance du bacille diptéritique, par M. ZARNIKO . .	503
Sur la cause de l'atténuation du virus rabique, par M. PROTO- POPOFF	506
Mouvements propres chez les micrococci, par M. ALI-COHEN . .	507
Nouvelle contribution à la connaissance de l'entérite infectieuse des poules, par M. KLEIN	508
Sur le lait rouge, par M. GROTFELDT	509

TABLE DES MATIÈRES. 699

Statistique de l'Institut Pasteur (août 1889).	510
Action de la chaleur sur les levures, par M. KAYSER.	513
Sur les formes mixtes de la tuberculose des articulations, par M. PAWLOWSKY	526
Sur le dosage de la sucrase, 2 ^e mémoire, par M. FERNBACH.	531
<i>Vibrio Metchnikovi</i> , vaccination chimique, par M. GAMA- LÉIA	542
Note sur la formation des spores dans la levure, par M. DU- CLAUX	556
Les microbes des eaux, <i>Revue critique</i>	559
Recherches sur l'alimentation des nourrissons malades, au moyen du lait stérilisé, par M. UHLIG.	570
Statistique du traitement préventif de la rage à Tiflis (Caucase).	574
Statistique de l'Institut Pasteur (septembre 1889).	575
Recherches sur le rôle de la rate dans les maladies infec- tieuses, par M. BARDACH	577
Contribution à l'étude sémiologique et pathogénique de la rage, par M. FERRÉ	604
<i>Vibrio Metchnikovi</i> , exaltation de sa virulence, par M. GA- MALEIA	609
Influence de la ventilation sur les microbes en suspension dans l'air, par M. STERN	616
Action physique des dépôts sur les microbes présents dans l'eau, par M. BRUNO KRUGER.	621
Statistique de l'Institut Pasteur (octobre 1889).	624
<i>Vibrio Metchnikovi</i> , localisation intestinale, par M. GA- MALÉIA	625
Nouvelle contribution à la pathologie et à l'histo-patholo- gie de la rage humaine, par M. SCHAFFER.	644
Une épidémie de rage sur un troupeau de daims, par M. ADAMI	658
Sur la propriété bactéricide des humeurs, <i>Revue critique</i>	664
Sur les antiseptiques, <i>Revue critique</i>	671
Action de la lumière solaire sur les micro-organismes, par M. PANSINI.	686

TABLE DES MATIÈRES.

Influence de la dilution sur l'activité du virus tuberculeux, par M. GEBHART	690
Recherches sur l'action des filtres de sable dans l'alimentation d'eaux de la ville de Zurich, par M. BERTSCHINGER	692
Statistique de l'Institut Pasteur (novembre 1889)	664
Table des matières.	695
Table alphabétique par nom d'auteurs	704

EN DE LA TABLE DES MATIÈRES.

MUSÉE D'HISTOIRE NATURELLE
DU MUSÉE NATIONAL
PARIS
CATALOGUE COMPARÉ

TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS

MÉMOIRES ORIGINAUX.

ADAMI	Épidémie de rage sur un troupeau de daims	658
BABES et LEPP	Vaccination antirabique	384
BARDACH	Rate dans les maladies infectieuses	577
BUJWID	La méthode Pasteur à Varsovie.	477
CADÉAC et MEUNIER .	Action antiséptique des essences	317
DUBOURG	Amylase de l'urine	304
DUCLAUX	Conservation des microbes	78
—	Nutrition intracellulaire (1 ^{er} mém.)	97
—	Conservation des levures.	375
—	Nutrition intracellulaire (2 ^e mém.).	443
—	Formation des spores dans la levure	556
FERNBACH	Recherches sur la sucrase.	473
—	Dosage de la sucrase	531
FERRÉ	Séméiologie et pathogénie de la rage	604
GAMALEIA	<i>Vibrio Metchnikovi</i> , vaccination chimique	542
—	<i>Vibrio Metchnikovi</i> . Exaltation de la virulence .	609
—	<i>Vibrio Metchnikovi</i> . Localisation intestinale . . .	625
HEINISCH	Propriétés antiséptiques de l'hydroxylamine . . .	438
HELMAN	Inoculations du virus rabique.	45
HERMAN	Procédé de coloration du bacille tuberculeux . .	160
HOGYES	Études de quelques questions au sujet de la rage. .	429
—	Vaccinations antirabiques, avant et après infection.	449
INSTITUT PASTEUR . .	Inauguration	4
KAYSER	Action de la chaleur sur les levures.	513
KRASILTSCHICK	Nouvelle étude à pétrole.	466
—	Symbiose des pucerons et des bactéries.	465
LAURENT	Nutrition hydrocarbonée de la levure	413
—	Nutrition azotée de la levure.	362
LUCET	Nouvelle septicémie du lapin	404
MALVOZ et BROUWIER .	Tuberculose bacillaire congénitale	453
METCHNIKOFF	Digestion intracellulaire	25
—	Pléomorphisme des bactériens.	61

METCHNIKOFF	Pléomorphisme des bactéries	265
—	Études sur l'immunité	289
MEUNIER	Voir CADÉAC	317
PAWLOWSKY	Tuberculose des articulations	526
PERRONCITO	Étude sur l'immunité par rapport au charbon .	163
ROUX	Virus rabique dans les nerfs	69
— et YERSIN	Études sur la diphtérie (2 ^e mém.)	273
SCHAFFER	Histologie de la rage	644
STSCHASTNY	Tuberculose des amygdales	224
TCHISTOWITCH	Tuberculose intestinale	209
—	Phagocytose dans les poumons	337
THOINOT	Examen d'une source calcaire	145
WINOGRADSKY	Recherches sur les sulfobactéries	49
—	Pléomorphisme des bactéries	249
WYSOKOWICZ	Lettre à M. Duclaux	327
YERSIN	Voir ROUX	69

REVUES ET ANALYSES.

ADAMETZ	<i>Saccharomyces lactis</i>	201
ALI-COHEN	Mouvements propres chez les micrococcus	507
BEHRING	Étiologie du charbon	394
BERTSCHINGER	Eaux de Zurich	692
BORDONI-UFRREDUZZI	Deux années de cure Pasteur	205
BUCHNER	Action du sérum sur les bactéries	491
—	Bactéries dans les tissus végétaux	141
BUNGE	Fonction des glandes	394
CANALIS	Désinfection des wagons	198
CARNELLEY et WILSON	Nouvelle méthode bactérioscopique	203
DARNET	La rage	206
DE BLASI et RUSSO-TRAVALLI	Vaccinations antirabiques	270
DI MATTEI	Transmission de l'immunité de la mère au foetus	45
FERRAN	Vaccinations antirabiques	206
FIRTSCH	Variations chez le <i>vibrio proteus</i>	43
FORSTER	Action du sel sur les microbes	490
FRAENKEL et PFEIFFER	Photographie des bactéries	440
GEBHART	Virus tuberculeux dilué	690
GROTFELDT	Sur le lait rouge	509
HANAU	Inoculation du cancer	332
HEYDENREICH	Clou de Pendeh	445
HUEPPE et WOOD	Saprophytisme et parasitisme	268
KARLINSKI	Voies de diffusion du charbon	37
KASTNER	Viande d'animaux tuberculeux	486
KITASATO	Bacille du charbon symptomatique	331

TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS. 703

KLEIN	<i>Bacillus gallinarum</i>	269
—	Maladie du grouse d'Écosse	503
—	Entérite infectieuse des poules	508
KRUGER	Action des dépôts sur les microbes de l'eau	621
KUHNE	Coloration des bacilles de la morve	44
LEHMANN	<i>Bacterium phosphorescens</i> de Loeffler	396
LOEFFLER	Coloration des microbes	495
LOIR et GERMOND	<i>Cumberland disease</i>	94
LUDERITZ	Bactéries anaérobies	196
METCHNIKOFF	Bactéridies dans l'organisme	41
PANSINI	Action de la lumière sur les microbes	686
PFEIFFER	Voir FRAENKEL	440
PROTOPOPOFF	Atténuation du virus rabique	506
ROGOWITSCH	Charbon symptomatique	193
ROSENTHAL	Microbes dans les tumeurs	140
RUSSO TRAVALLI	Voir DE BLASI	270
Soudakewitch	Fibres élastiques et cellules géantes	136
STSCHASTNY	Relations des cellules avec les bacilles tuberculeux	93
STERN	Action de la ventilation sur les microbes	616
UHLIG	Alimentation des nourrissons	570
WOOD	Voir HUEPPE	268
WYSSOKOWICZ	Vaccinations charbonneuses	137
ZARNIKO	Bacille diphtéritique	505
ZOEROS PACHA	Vaccinations antirabiques	271

REVUES CRITIQUES.

Sur les procédés de conservation du lait	30
Sur le rôle des microbes dans la végétation	82
Sur la digestion des matières grasses	126
Sur le sort du <i>Staphylococcus aureus</i> sous la peau	133
Sur le dosage des acides libres dans le suc gastrique	183
Sur le passage des microbes de la mère au foetus	188
Phénomènes d'oxydation dans le sol	500
Les microbes des eaux	559
Sur la propriété bactéricide des humeurs	664
Sur la question des antiseptiques	671

STATISTIQUES DE L'INSTITUT PASTEUR.

Décembre 1888	47
Janvier 1889	94
Février —	143
Mars —	208

Avril	1889	272
Mai	—	335
Juin	—	399
Juillet	—	447
Août	—	510
Septembre	—	575
Octobre	—	624
Novembre	—	694

PLANCHES HORS TEXTE.

Planche I	Mémoire de M. METCHNIKOFF	61
Planche II	— M. MALVOZ et BROUWIER	153
Planche III	— M. TCHISTOWITCH	209
Planche IV	— M. STSCHASTNY	224
Planche V	— M. METCHNIKOFF	289
Planches VI et VII	— M. TCHISTOWITCH	337
Planche VIII	— M. SCHAFFER	644

FIN DE LA TABLE ALPHABÉTIQUE.

Le Gérant : G. MASSON.

Sceaux. — Imprimerie Charaire et fils.